

# KANDIDÁTUSI ÉRTEKEZÉS

Dr. NOVÁK LAJOS

VIZSGÁLATOK A BENZO/a/KINOLIZIN-VÁZAS VEGYÜLETEK

KÖRÉBEN.

KANDIDÁTUSI ÉRTEKEZÉS

Irtta:

dr. Novák Lajos

Készült

A Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén

Budapest, 1966. július.



## TARTALOM

	old.
Bevezetés . . . . .	1

### Első rész. /Irodalmi rész/.

A./ A 3,4-dihidro-izo-kinolinium vegyületek tautomeria problémái és kémiai átalakulásaik . . . . .	4
B./ A benzo/a/kinolizin-vázás vegyületek előállítása és kémiai átalakulásaik . . . . .	10

### Második rész.

I. A 3,4-dihidro-izo-kinolinok 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakciói.	
A./ A 3,4-dihidro-izo-kinolinok reakciója $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonokkal . . . . .	25
B./ A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin reakciói benzilidén-aceton-származékokkal és a benzilidén-aceton homológjaival . . . . .	36
C./ A 3,4-dihidro-izo-kinolin vegyületek reakciói az acetofenonból és a benzilidén-aceton származékából levezethető Mannich-bázisokkal . . . . .	41
D./ A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin reakciója nitro-olefinekkel és nitro-paraffinokból levezethető Mannich-bázisokkal . . . . .	55
II. A 3,4-dihidro-izo-kinolinok reakciói alkil-aminoetil helyettesítőt tartalmazó $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonokkal . . . . .	58

III. A 2-oxo-benzo/a/kinolizidin származékok karbonil-csoportja acetál-, ill. hidrátképzési készségének és a vegyületek infravörös szinképének vizsgálata.

A./ A 2-oxo-benzo/a/kinolizidin származékok karbonil-csoportja acetál-, ill. hidrátképzési hajlamának vizsgálata . . . . . 70

B./ A 2-oxo-benzo/a/kinolizidin származékok infravörös szinképének vizsgálata . . . . . 74

### Harmadik rész. /Kísérleti rész/.

1./ A 3,4-dihidro-izo-kinolinok reakciója  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonokkal . . . . . 83

2./ A 3,4-dihidro-izo-kinolinok reakciója benzilidén-aceton-származékokkal . . . . . 89

3./ A 3,4-dihidro-izo-kinolin-származékok reakciói a benzilidén-aceton-származékokból levezethető Mannich-bázisokkal . . . . . 95

4./ A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin reakciója nitro-olefinekkel . . . . . 109

5./ A 3,4-dihidro-izo-kinolinok reakciói alkil-amino-metil helyettesítőt tartalmazó  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonokkal . . . . . 112

6./ A 2-oxo-benzo/a/kinolizidin-származékok acetál-, ill. hidrátképzési készségének vizsgálata . . . . 122

Összefoglalás . . . . . 133



old.

Irodalom . . . . . 136

Köszönetnyilvánítás . . . . . 141

Függelék.

## BEVEZETÉS

A benzo/a/kinolizin gyűrűrendszer, mint a terápiás szempontból is jelentős ipekakuana-alkaloidok szerkezeti eleme, fontos szerepet tölt be az alkaloidkémiában. Ezért az utóbbi másfél évtizedben számos sikeres próbálkozás történt egyrészt magának az alapváz, másrészt - az alapváz alkalmasan helyettesített származékain keresztül - a bonyolult szerkezetű alkaloidok szintézisének megoldására.

Az alapváz előállítására alkalmas szintézismódok közül - az elérhető mérsékelt termelés ellenére is - kiemelkedő jelentőségű és a korábbiakhoz képest lényeges előrelépést jelentett a Brossi és munkatársai által, 3,4-dihidro-izokinolin-származék és  $\alpha, \beta$ -telitetlen keton erősen bázisos körülmények között lejátszódó reakciójával megvalósított szintézis. Később Beke és Szántay, a heterogyűrűs immóniumsókból felszabadítható bázisok reakcióinak felhasználási lehetőségét vizsgálva, széles körben alkalmazható módszert dolgozott ki a benzo/a/kinolizin vázas vegyületek előállítására. A szintézis 3,4-dihidro-izo-kinolin származékok sósavas sójából indul ki, amelyeket  $\alpha, \beta$ -telitetlen ketonokkal összehozva, egy lépésben jó termeléssel keletkeznek a kívánt vegyületek. Míg a 3,4-dihidro-izo-kinolin és a telitetlen keton-komponens között savanyú közegben lejátszódó folyamat egyér-



telmű és lefolyása minden részletében tisztázott, addig bázisos közegben másirányú mellékreakciókkal is számolni kell.

Vizsgálataink célja az volt, hogy adatokat nyerjünk az említett komponensek bázis-, ill. savhozottát nélkül lejátszódó reakciójának benzo/a/kinolizin vázrendszer szintézisére való felhasználhatóságára. Továbbá vizsgálni kívántuk a 3,4-dihidro-izo-kinolinok és "keton-Mannich-bázisok" között lejátszódó reakciókat. Utóbbi célkitűzést az indokolta, hogy Openshaw és Whittaker 3,4-dihidro-izo-kinolinok és "keton-Mannich-bázisok" meto-jodidjának felhasználásával kielégítő termeléssel szintetizált benzo/a/kinolizin vegyületeket. Ezenkívül az  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonok egyik - legtöbb változtatási lehetőséget nyújtó - előállítási módja éppen a "keton-Mannich-bázisokból" indul ki.

Már az  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonok legegyszerűbb képviselőjével, a metil-vinil-ketonnal végzett vizsgálataink arra utaltak, hogy a 3,4-dihidro-izo-kinolinok a szóbanforgó vegyületekkel változatos módon, több irányban is reagálhatnak. Maga a metil-vinil-keton például 3,4-dihidro-izo-kinolinnal bonyolult felépítésű pentaciklusos vegyületet eredményez és a reakció - jelenlegi ismereteink mellett - 1,4-dipoláris cikloaddíciós folyamatként értelmezhető. Minthogy az ilyen típusú reakciókról ismereteink még meglehetősen hiányosak, indokolt volt, hogy vizsgálatainkat elsősorban ezirányban folytassuk.

A disszertáció első részében a munka során felhasznált 3,4-dihidro-izo-kinolinok és a vizsgálatoknál érintett benzo/a/kinolizinek nagyterjedelmű irodalmát foglalom össze - elsősorban azokat a részeket kiemelve, amelyek kapcsolatban vannak az értekezés anyagával.

A második részben saját munkámat írom le. Ismertetem a 3,4-dihidro-izo-kinolinok és  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonok, ill. az ezekkel - a vizsgált reakciókban - egyenértékű "keton-Mannich-bázisok" /A/, a benzilidén-aceton származékok /B/, továbbá az acetofenonból, ill. benzilidén-aceton származékokból elkészíthető Mannich-bázisok /C/, és végül a nitro-olefinek, valamint nitro-paraffinokból előállítható Mannich-bázisok /D/ reakciójának tanulmányozására irányuló vizsgálataimat.

A második rész első fejezetében a dihidro-izo-kinolinok és az  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonok Mannich-bázisai, ill. két reakcióképes csoportot tartalmazó Mannich-bázisok között lejátszódó reakciók vizsgálatáról, majd a harmadik fejezetben a 2-oxo-benzo/a/kinolizin származékok infravörös szinképének tanulmányozása során észleltekről számolok be.

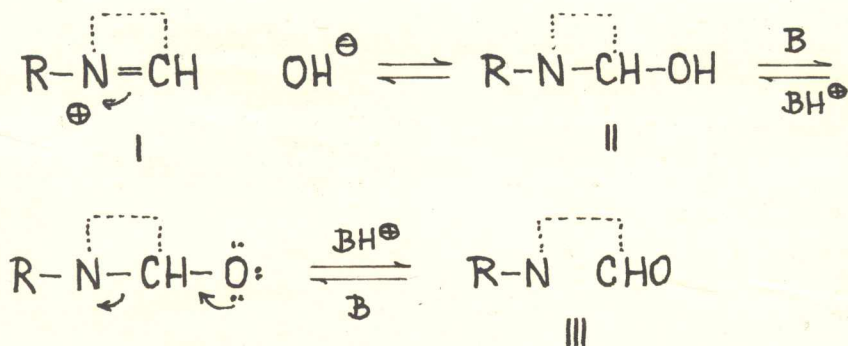
Végül a munka kísérleti részét az értekezés harmadik részében írom le.



## ELSŐ RÉSZ.

### A. A 3,4-DIHIDRO-IZO-KINOLINIUM VEGYÜLETEK TAUTOMÉRIA- PROBLÉMÁI ÉS KÉMIAI ÁTALAKULÁSAIK.

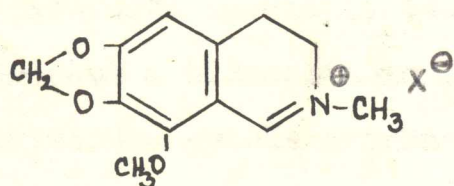
A heterogyűrűs immóniumsókból lúggal felszabadítható bázisok szerkezeti problémáival - e vegyületcsoport sokirányú reakciókészsége, az alkaloidok biogenezisében, sőt ipari folyamatokban betöltött szerepe miatt - közel egy évszázada több száz tudományos közlemény foglalkozik. Gadamer nyomán sokáig úgy vélték, hogy az immóniumsóból lúgosításkor felszabaduló immónium bázis /I/ egyensúlyi folyamatban "aminokarbinollá" /pszeudobázissá/ /II/ alakul, majd ez utóbbiból - további egyensúlyban - aminoaldehid típusú vegyület /III/ képződik /1-5/.



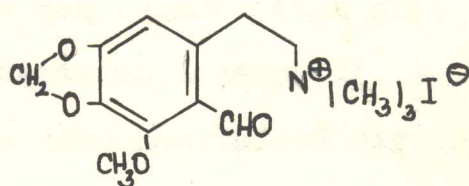
A Gadamer által javasolt "hármastautoméria" a tautoméria két alaptípusának egyidejű fennállását jelentené. Az aminokarbinol-forma /II/ ugyanis az aminoaldehid-formával /III/ kationotrópia viszonyában áll; a két forma egymásba történő átalakulása hidrogénatomnak a molekula

más részére proton alakjában történő átvándorlásával és az elektronrendszer egyidejű átcsoportosulásával megy végbe. A IV.r. ammóniumhidroxid /I/ az aminokarbinollal /II/ anionotrópia viszonyában áll; hidroxil-anion lehasadása az aminokarbinolról és ionviszony létesülése a keletkezett mezomer kationnal írja le a folyamatot. /Tulajdonképpen I és II nem tautomerek, hanem I a II-nek disszociált alakja./

Az I-III képletekkel jelölt "hármastautoméria" létezését azzal a ténnyel kívánták alátámasztani, hogy a feltételezett tautomer egyensúly mindhárom tagjának, a legkisebb szerkezetváltozás elvének figyelembevételével levezethető származékai ismertek. Így pl. a vegyületcsoport legtöbbet vizsgált képviselője, a kotarnin /VIIa/, ásványi savakkal IV típusú ammóniumsókat, hidrogén-cianiddal VIIb szerkezetű pseudocianidot, metilező, ill. acetilező szerek hatására pedig V és VI szerkezetű amino-aldehid származékokat képez.

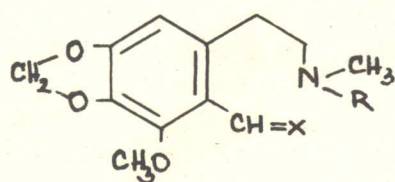


IV

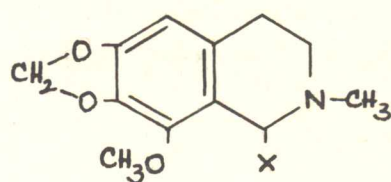


V





VI



VII

a : X = O ; R = COCH<sub>3</sub>

b : X = N-OH, R = H

c : X = CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>, R = H

d : X = CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>, R = H

a : X = OH

b : X = CN

c : X = NH-OH

d : X = CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>

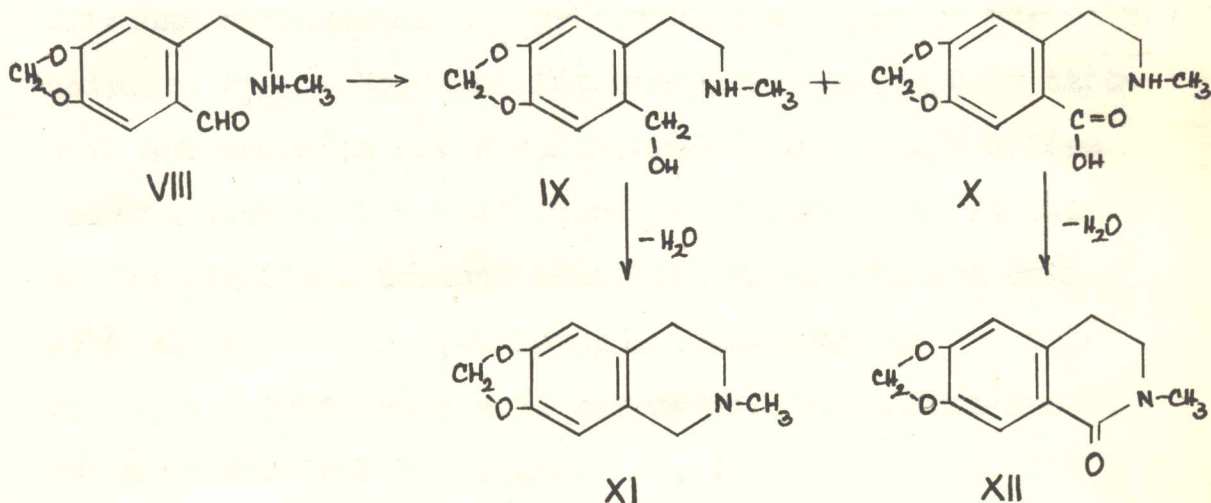
e : X = CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>

A nyíltláncú amino-aldehid-alak létezése mellett szóló további bizonyítéknak tekintették a kotarnin és analóg szerkezetű izo-kinolin-vázis rokonainak oxoreagensekkel, vagy aktiv metilén-, ill. metil-csoportot tartalmazó vegyületekkel lejátszódó kondenzációs reakcióit. A kondenzációs termékek szerkezetét VIb-d-nek vélték és a VIIc-e gyűrűs szerkezetet az esetek többségében figyelmen kívül hagyták.

A "hármás tautoméria" elképzelést számos tankönyv, kézikönyv és monográfia is átvette /3-5/, és fenntartásához még ott is ragaszkodtak, ahol a reakciótermékek ilyenfajta egyensúly létezését nem támasztották alá. Például a hidrasztinin lúgok hatására lejátszódó, egyértelműen gyűrűs szerkezetű termékekhez vezető diszproporcionálódását is az amino-aldehid-alak /VIII/ egyik reakciójának tekintették és a XI tetrahydro-izo-kinolin, ill. a XII izo-karboosztiril keletkezését az amino-alde-

hidból létrejött alkohol /IX/, ill. sav /X/ utólagos  
- vízvesztéssel egybekötött - gyűrűzárásával magyaráz-  
ták /6/.

2



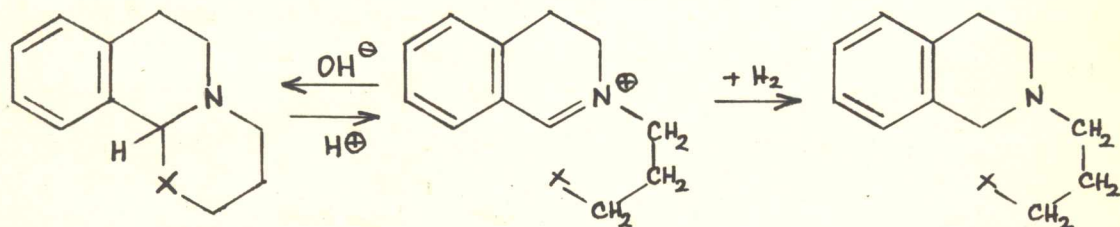
Beke és munkatársai e területen végzett munkája a fentiekben vázolt mintegy 80 éves problémát megnyugtatóan tisztázta /7/. Nagyszámú természetes és szintetikus eredetű kotarnin analogonnal végzett vizsgálataik során bebizonyították, hogy a bázisok túlnyomó többsége szilárd állapotban, vagy apoláris oldószerben aminokarbinol szerkezetű, ill. poláris oldószerben nagy részben vagy teljesen mezomer kationra és hidroxil-anionra disszociálódik. A bázisoknak csak kis része létképes az amino-aldehid-alakban, de ezeknél viszont hiányzik a gyűrűs formák egyike. A "hármass tautoméria" tényleges fennállását egyetlen esetben sem sikerült bizonyítaniuk /8-9/.

E vizsgálatok azt is megmutatták, hogy a kotarnin



oxo-reagensekkel és aktív metilén-, ill. metil-csoportot tartalmazó /nukleofil jellegű/ vegyületekkel képezett kondenzációs származékai nem az amino-aldehid, hanem a gyűrűs amino-karbinol-alakból keletkeznek, s ennek megfelelően szerkezetüket a gyűrűs VIIc-e képletek tükrözik helyesen /7/. A kondenzációs termékek közül a VIIc típusúak sav hatására már szobahőmérsékleten, míg a VIId-e szerkezetűek csak savval forralva alakulnak át IV típusú imóniumsóvá. Savanyú közegben, katalitikusan aktívált hidrogénnel a  $C_1$ -X kötésük támadható, és egy mol hidrogén felvételével a XI szerkezetű tetrahydro-izo-kinolin származékok keletkeznek /7, 10/.

Beke és munkatársainak intramolekuláris kondenzációs reakciókat is sikerült megvalósítaniuk; a XIIIa-b imóniumsók, amelyek a nitrogénhez kapcsolódó oldalláncban reakcióképes nukleofil csoportot tartalmaznak, lúg hatására a XIVa-b szerkezetű vegyületekké alakulnak /11-12/.



XIV a : X = NH  
b : X = O

XIII a : X =  $NH_2$   
b : X = OH

XV a : X =  $NH_2$   
b : X = OH

A XIVa-b termékek - a pszeudobázisok nitrogéntartalmú kondenzációs vegyületeihez hasonlóan - sav hatására

könnyen felnyílnak a megfelelő immóniumsóvá, ill. savanyú közegben katalitikusan hidrogénezve, egy mol hidrogén felvételével a XVa-b tetrahydro-izo-kinolin származékokká alakulnak /11-12/.

Beke és munkatársainak munkája - az elméleti eredményeken túlmenően - a szóbanforgó reakciók ipari felhasználhatóságának vizsgálatára is kiterjedt. Ennek egyik példája a benzo/a/kinolizidin-vázis vegyületek előállítására kidolgozott egyszerű módszer, amely számos alkaloid gazdaságos szintézisét tette lehetővé.



B. A BENZO/a/KINOLIZIN-VÁZAS VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS  
KÉMIAI ÁTALAKULÁSAIK.

A Délamerikában honos ipekakuana fajták gyökeréből több, terápiás szempontból is figyelemreméltó alkaloidot izoláltak /emetin, cephaelin stb./. Közülük az emetint a gyógyászatban, mint az amőbás dizentéria és az amőbás májfékely specifikus gyógyszerét alkalmazzák.

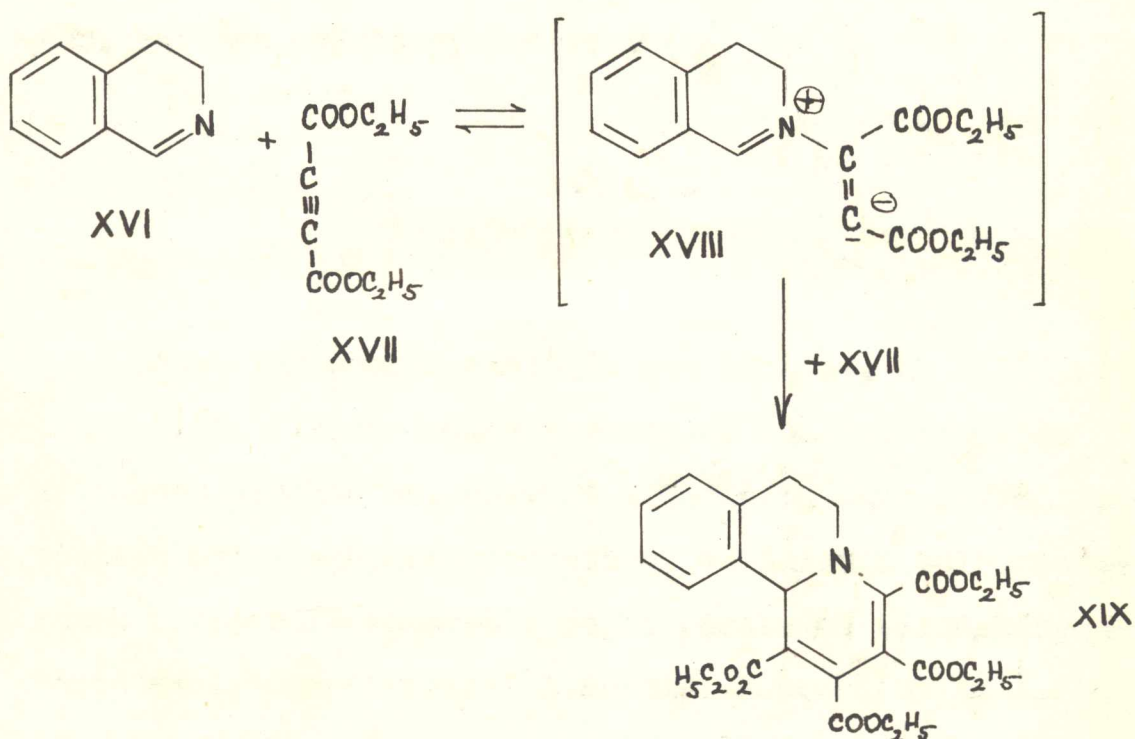
Az ipekakuana alkaloidok szerkezetének vizsgálata alapján valamennyi alkaloid közös szerkezeti elemének bizonyult a benzo/a/kinolizin gyűrűrendszer. Az utóbbi másfél évtizedben komoly és sikeres erőfeszítések történtek a szóbanforgó vázat tartalmazó vegyületek, azokból kiindulva elsősorban az emetin és a fennálló genetikai kapcsolatok alapján a többi ipekakuana alkaloid gazdaságos szintézisének megoldására /13-15/. Az előállított nagyszámú benzo/a/kinolizin származék közül néhány /pl. tetrabenazin, benzquinamid/ értékes farmakológiai tulajdonságaival tűnik ki. /16/.

A benzo/a/kinolizin vázas vegyületek előállítására kidolgozott módszerek közül csak azokkal foglalkozom, amelyek kapcsolatban állnak a disszertáció anyagával. Így tárgyalom a Diels és munkatársai, Brossi és munkatársai, Openshaw és Whittaker, Lénárd és Bitte, valamint a Beke és Szántay által kidolgozott - egyaránt izokinolin származékokból kiinduló - szintéziseket.

A felsoroltak közül a Diels és munkatársai által ész-

lalt reakciót történeti szempontból illeti meg az első hely /17/. E szerzők izo-kinolint acetilén-dikarbonsav-észterrel hozták reakcióba és két, egymással izomer, labilis terméket kaptak. Mindkét anyag poláris oldószerben melegítve kinolizin-tetrakarbonsav-észterre alakult.

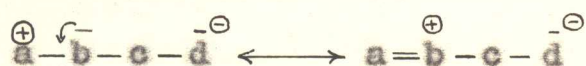
Később Huisgen és Herbig a reakciót 3,4-dihidro-izo-kinolinnal /XVI/ és acetilén-dikarbonsavészterrel vizsgálta és a folyamatot 1,4-dipoláris cikloaddícióként értelmezte /18/. Eszerint a két komponens addíciós reakciójában keletkező XVIII, mint 1,4-dipólusjellegű vegyület, további acetilén-dikarbonsavészter molekulát addicionálva stabilizálódik.



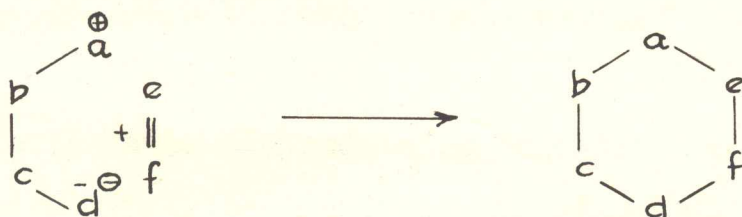
Az 1,4-dipoláris cikloaddíciókról az első közleményt Huisgen és Herbig 1965-ben jelentette meg /18/. Szerintük



az 1,4-dipólusok olyan a-b-c-d rendszerként jellemezhetők, melyben az a atom körül elektronszextett, azaz pozitív töltés, míg a negatív töltésű centrumon, a d atomon szabad elektrópár található. Amennyiben a b atom nitrogén vagy oxigén, kötetlen elektrópárjával kötést létesíthet az elektronhiányos a atommal, úgyhogy az 1,4-dipólusnak intramolekuláris oktettképzéssel stabilizált határformája jöhet létre, amelyben a pozitív töltést a b atom viseli.



A fenti 1,4-dipólusok reakciója telítetlen kötést tartalmazó, u.n. dipolarofil e=f rendszerrel töltésmentes, hattagú gyűrűt eredményez.



Látszólag szoros analógia van az 1,3-, és 1,4-dipólusok, ill. cikloaddíciós reakciójuk között. Lényeges különbség azonban az, hogy az 1,3-dipólusokra jellemző, mindkét oktett-határszerkezetben, valamint a töltéscentrumok felcserélhetőségében rejlő részleges töltéskompensáció az 1,4-dipólusoknál hiányzik. Másrészt az 1,4-dipólusoknál egyértelműen rögzíthető a molekula elektrofil és nukleofil centruma, s ez a cikloaddíció mechanizmusában is különbséget eredményez.



Oktett-forma

Szextett-forma

Ugyanigy nem azonosíthatók az 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakciók az 1,3-diének és telítetlen rendszerek között lejátszódó Diels-Alder reakcióval. A Diels-Alder reakciókra jellemző ciklusos elektroneltolódás 1,4-dipólusok esetében nem lehetséges, mivel a b és c atomok között pusztán mezomer átrendeződéssel nem alakulhat ki kettőskötés.

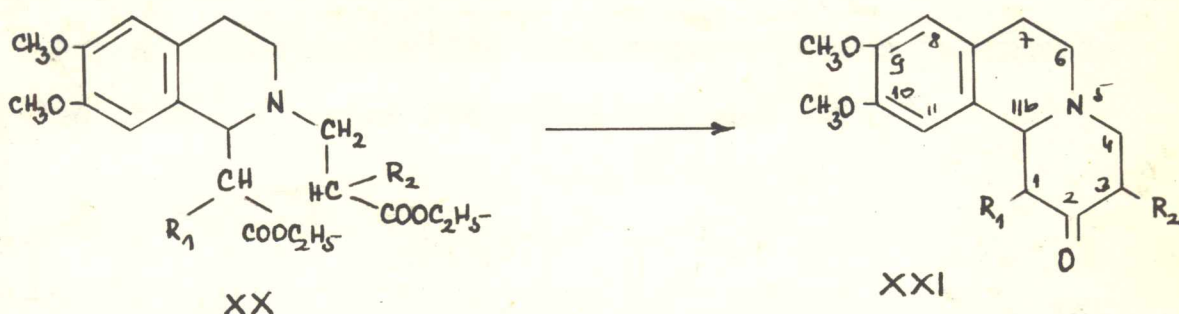
Az ezideig megismert példákban az 1,4-dipólus egy-egy nukleofil és elektrofil partner reakciójában, mint nem izolálható köztitermék keletkezett és a jelenlévő dipolarofil rendszerrel azonnal cikloaddíciós terméké alakult.

Az 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakciók finomabb mechanizmusának tisztázására irányuló vizsgálatokat ezideig nem végeztek. Huisgen és Herbig a fentieket kizárólag a végtermékek szerkezetéből kiindulva vontak le, azzal a megjegyzéssel, hogy XVIII típusú köztitermék izolálása biztosan nem sikerülhet. Ennek megfelelően az 1,4-dipoláris cikloaddíciós skémát csak mint jelenlegi ismereteink mellett a szóbanforgó termékek keletkezésére legvalószínűbb reakcióutat kell elfogadnunk.

Brossi és munkatársai 1-/etoxi-karbonil-metil/-



-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolinból formal-  
dehiddel és helyettesített malonsavval a XX "diészter"  
építették fel. A XX "diészter" nátrium-etiláttal kivál-  
tott Dieckmann-kondenzációjával, majd ezt követő savas  
hidrolizissal és dekarboxilezéssel számos, az 1-es és  
3-as számú helyzetben alkil-csoporttal helyettesített  
2-oxo-benzo/a/kinolizidint /XXI/ szintetizáltak /19/.



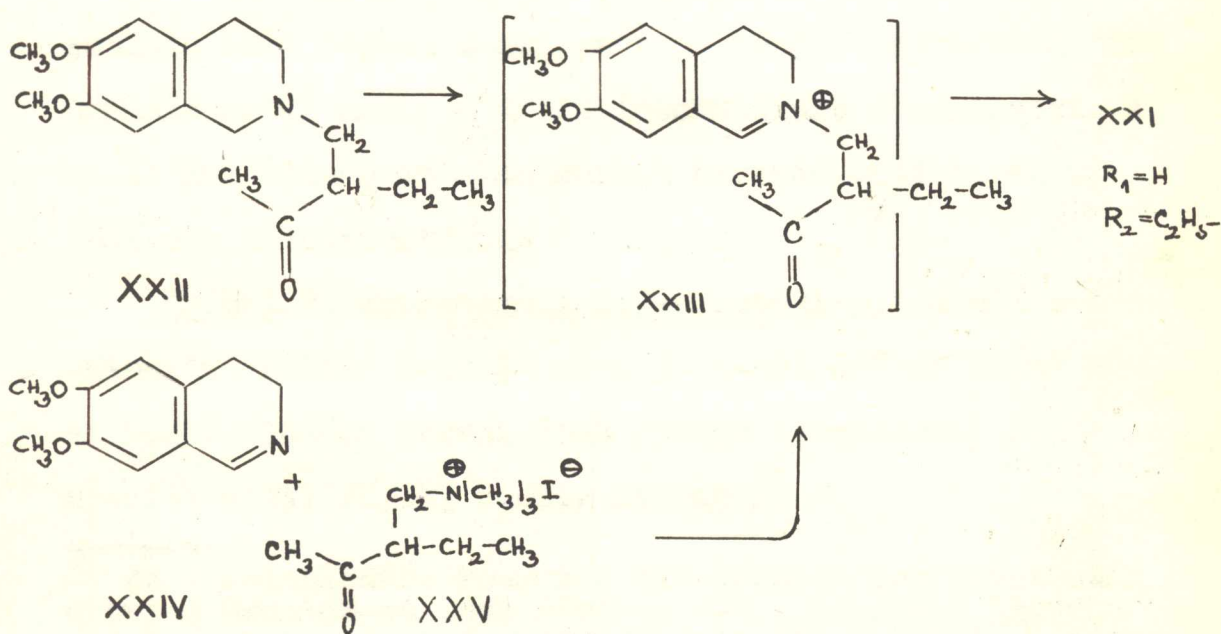
Ugyanezen szerzők az emetin alkaloid szintézise szem-  
pontjából nagyfontosságú 3-etil-származék /XXI,  $R_1=H$ ,  $R_2=Et$ /  
szerkezetét, a vegyület meto-jodidjának Hofmann-lebontásá-  
val és a lebontási termékek szintézisével igazolták /20/.

Számos kísérlet történt a XXI ketonok karbonilcsoport-  
jának redukciójára is. Mind a katalitikus redukció, mind a  
fémhidrides redukció a 2-es számú szénatomon egymással epi-  
mer két alkoholt eredményezett, amelyek közül a termodina-  
mikailag stabilisabb - ekvatoriális állású hidroxilcsopor-  
tot tartalmazó - a 2-es és 3-as számú szénatom viszonyla-  
tában transz térszerkezetű izomer keletkezett főtermékként  
/21/.

Mivel XXI / $R_1=H$ ,  $R_2=Et$ / az emetin és társalkaloidjai-

nak szintéziséhez jól felhasználhatónak bizonyult /22-26/, a további vizsgálatok elsősorban ennek a vegyületnek a meglévőnél egyszerűbb és gazdaságosabb szintézisére irányultak.

Openshaw és Whittaker 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolint formaldehiddel és metil-n.propil-ketonnal, vagy előnyösebben -etil-acetecetsavval reagáltatva, a XXII Mannich-bázist állította elő, amelynek higany-acetátos oxidációja - hidrogénszulfidos demerkurálás után - a kívánt termékhez vezetett /27/.



A reakciót sikerrel alkalmazták más modellekre is /XXI; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=alkil/ és a termelés 50%-nál nagyobb volt. Az acetontól a fentiek szerint elkészíthető Mannich-bázisra azonban a módszer nem megfelelő, mert a higany-acetátos oxidációnál főtermékként 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-



-izo-kinolin /XXIV/ különíthető el és a kívánt keton /XXI,  $R_1=R_2=H$ / csak 6%-ban keletkezik. Az eredmény azal magyarázható, hogy alkil-csoport hiánya a nitrogénhez viszonyított  $\beta$ -helyzetű szénatomon megkönnyítette az oldallánc Hofmann-típusú eliminációját az intermedier dihidro-izo-kinolin kationból /XXIII/.

Az említett kutatók nevéhez fűződik a XXIV+XXV XXI-et / $R_1=H$ ,  $R_2=Et$ / eredményező reakciónak a kidolgozása is; XXIV-et a 3-/dimetil-amino-metil/-pentán-2-on meto-jodidjával /XXV/ vagy sósavas sójával reakcióba hozva, 63%-os termeléssel kapták a XXI / $R_1=H$ ,  $R_2=Et$ / ketont /27/. A reakció első lépése a két partner között lejátszódó "átaminálódás",<sup>x</sup> amely a XXIII intermediert eredményezi. A XXIII immóniumsó az alkalmazott reakciókörülmények között nem különíthető el.

Brossi és munkatársai 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint /XXIV/ 2-etil-butén-3-on-nal erősen lúgos közegben reakcióba hozva, csak gyenge termeléssel /28%/ nyerték a XXI / $R_1=H$ ,  $R_2=Et$ / ketont /20/.

<sup>x</sup> Az átaminálódási reakciók általánosan megfigyelhetők a keton Mannich-bázisok körében /28/. Korábban Okuda a p-helyzetben helyettesített dimetil-amino-, ill. piperidino-propiofenon származékok és morfolin között észlelte /29/. Schöpf és Thesing a reakciót dimetil-amino-propiofenon meto-jodidjával és dimetil-amino-propiofenonnal ismételte meg. Ez utóbbiaknál a folyamat már szobahőmérsékleten lejátszódik, amikor is trimetil-amin kihasadása közben dimetil-bisz-/3-fenil-3-oxo-propil/-ammónium-jodid keletkezik /30/.

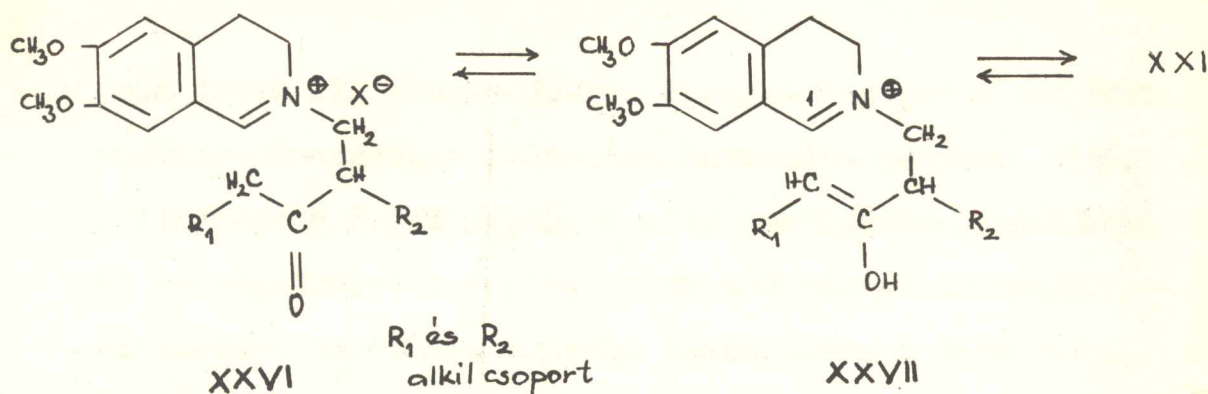
A folyamat tulajdonképpen két egymást követő reakciólépésre bontható fel. Az elsőben Hofmann-típusú elimináció eredményeként  $\alpha, \beta$ -telítetlen keton keletkezik, amely azután addicionálja az aminmolekulát. Olyan esetekben, amikor a nitrogénatomhoz viszonyított  $\beta$ -helyzetű szénatomon hidrogén nem található, az amincsere általában nem játszódik le /pl. az izo-butirofenon Mannich-bázisainál/ /28/.



Lénárd és Bite XXIV-et  $\alpha$ -etil-acetecetsavval és formaldehiddel reagáltatva nagyon egyszerű módon, 43%-os termeléssel szintetizálta XXI  $/R_1=H, R_2=Et/$  vegyületet /31/.

Brossiékéhoz hasonlóan, butenon származékokból indul ki a Deke és Szántay által kidolgozott benzo/a/kinolizidin szintézis is /32/, azzal a különbséggel, hogy e kutatók az  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonokat 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin sósavas sójával reagáltatták, amikor is egy lépésben és közel kvantitatív termeléssel kapták a XXI típusú vegyületeket. Később Szántay és Rohály a reakció mechanizmusát is tisztázta /33/. Megállapították, hogy a reakció során először a XXVI imóniumsó képződik /amely legtöbb esetben a folyamat megszakításával tisztán elkülöníthető/. A kvaterner só gyűrűvé záródása savanyú közegben kinetikusan elsőrendű folyamatnak bizonyult. A reakciósebességi állandók logaritmusát a Hammett-féle savfunktio  $/H_o/$  függvényében ábrázolva egyenest kaptak, ami specifikusan savkatalizált folyamatra utalt. Ezen kinetikai eredmények úgy értelmezhetők, hogy a proton a karbonilcsoport oxigénatomján kötődik és enolizációs folyamatot vált ki /XXVII/, majd az így kialakult XXVII enol-láncrésze intéz nukleofil támadást az izo-kinolin gyűrű 1-es számú szénatomja ellen.





A savkatalizált gyűrűzárás csak - a savkoncentrációtól gyakorlatilag független - egyensúlyig megy végbe. Az egyensúly helyzetét elsősorban szterikus tényezők határozzák meg; mennél nagyobb térigényű a benzo/a/kinolinidín gyűrű 1-es számú helyzetében lévő helyettesítő, annál inkább tolódik el a XXVII $\rightleftharpoons$ XXI egyensúly a nyitott forma irányába. A karbonilcsoporthoz  $\alpha$ -helyzetű szénen diszubsztituált immóniumsóknál ugyanezen okból a gyűrűzárás egyáltalán nem megy végbe. Hasonló eredményre vezetett a gyűrűrendszer 11-es számú helyzetében lévő helyettesítők hatásának vizsgálata; e helyen metoxicsoportot tartalmazó modellnél az egyensúly túlnyomóan az immóniumsó oldalán van. A szerzők tapasztalatai szerint a 3-as számú szénatom helyettesítőinek lényeges befolyása nincsen; a kizárólag e helyen helyettesített származékok főleg a gyűrűs-formában /XXI, R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=alkil/ léteznek.

A gyűrűfelnyílás alapján értelmezhetővé vált Openshaw és Whittaker azon megfigyelése is, hogy a XXI /R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Et/ ketont / - /-kámfor-10-szulfonsavval etilacetátos oldatban forralva, 85%-ban a balra forgató termék rosszul oldódó

sója válik ki, azaz a jobbra forgató antipódus mindkét aszimmetriacentruma szimultán inverziót szenved /24/. A folyamat a XXVII  $/R_1=H, R_2=Et/$  immóniumsó képződésén át halad, amelyben a lib. számú szénatomon az aszimmetriacentrum megszűnt, a savas közeg pedig a 3-as számú aszimmetriacentrum, enol-formán át haladó, racemizációját váltja ki.

Szántay és Rohály megvizsgálta a XXVI immóniumsók gyűrűzárási reakcióját bázisos közegben is. Bár ilyen körülmények között a gyűrűzáras a savas közegben tapasztaltaknál nagyobb sebességgel játszódik le, és a  $p_H$  növelése nagyon erősen gyorsítja a folyamatot, a kitermelés mégis meglepően alacsony. /Brossi és munkatársai például a már említett esetben mindössze 28%-os termelést értek el./ Az ellentmondás okait elemezve az említett kutatók azt találták, hogy  $pH=8$  felett a XXV immóniumsók komponenseikre való szétesésének /XXIV és telitetlen ketonok/ sebessége is megnő. Ezenkívül erősen bázisos közegben az immóniumsók izo-karbonsztiril- és tetrahydro-izo-kinolin-származékokat eredményező redoxi folyamataival is számolni kell.

Ugyanezen szerzők tanulmányozták a 6,7-dimetoxi-3,4-dihydro-izo-kinolin bázis /XXIV/ és  $\alpha, \beta$ -telitetlen ketonok között különböző  $pH$ -értékeken végbemenő reakciókat is. E folyamatok általában nem írhatók le egységes kinetikus renddel, azonban a vinilcsoporton helyettesített nem tartalmazó ketonok /metil-vinil-keton és etil-vinil-



-keton/ reakciója a XXIV bázissal jó közelítéssel első rend szerint folyik le. Továbbá a metil-vinil-keton és a XXIV bázis reakciójának lefutása nagyon hasonló a megfelelő immóniumsó /XXVI,  $R_1=R_2=H$ / ugyanilyen pH mellett észlelt gyűrűzárását jellemző görbe alakjával. A kinetikai eredményekből azt a következtetést lehetett levonni, hogy a folyamat első lépése ezen esetben is a vinilcsoport addíciója a nitrogén atomra, majd ezt követi a lassabb, sebességmeghatározó gyűrűzárás.

A vinilcsoporton helyettesítőt tartalmazó ketonok és a XXIV bázis reakciójának lefolyása inkább másodrendű kinetikus egyenlettel közelíthető meg, ami arra utal, hogy ezeknél a folyamat két összetevő lépése hasonló sebességgel zajlik le.

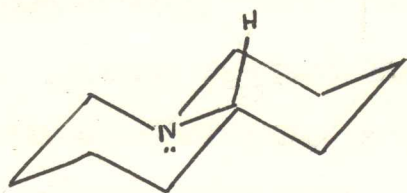
E vizsgálatok azt valószínűsítették, hogy XXIV-nek  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonokkal bázisos közegben lejátszódó reakciója a savas közegben végrehajtott reakcióval analóg mechanizmusú; az első lépésben Michael-típusú addícióban XXVI,  $/X=OH/$  immóniumbázis keletkezik, amely a továbbiakban bázis katalitikus hatására a XXI benzo/a/kinolizidin-származékká alakul.

■

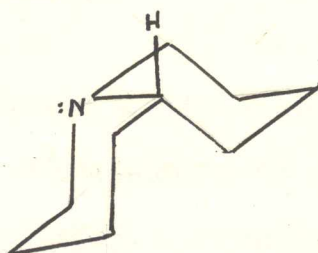
A kinolizidin gyűrűrendszernek, ill. benzol- vagy indolgyűrűvel kondenzált származékainak a természetes szerves anyagok felépítésében betöltött szerepe miatt - a jóhozamú szintézis módszereik kidolgozása mellett - az

e csoportokba tartozó vegyületek térszerkezetének felde-  
ritésével is sokat foglalkoztak /13, 34/.

A benzo/a/kinolizidin molekula B/C gyűrűjének váza,  
a kinolizidin gyűrűrendszer - hasonlóan a dekalin vázhoz -  
transz- és cisz-alakban /XXVIII és XXIX/ létképes. A két  
alak egymásba történő átalakulása - a dekalinoktól eltérő-  
en - csak viszonylag kis energiabefektetést igényel; így  
a XXVIII és XXIX alakokat csak konformációjukban eltérő  
képződményeknek tekinthetjük /34/.

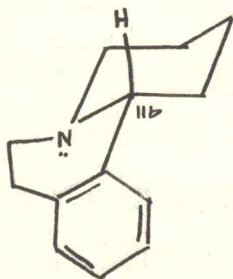


XXVIII

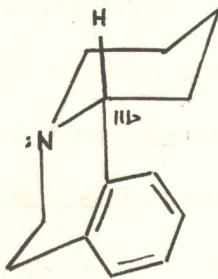


XXIX

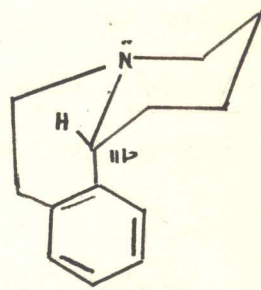
Helyettesített kinolizidinek és benzo/a/kinolizidinek  
esetében viszont, csak a szék- ill. félszékformákat tekint-  
ve, egy transz- /XXX/ és két cisz-formával /XXXI és XXXII/  
kell számolnunk /35/.



XXX



XXXI



XXXII

Az ilyen típusú konformációk között különbséget lehet  
tenni a bázisok higany-acetáttal történő dehidrogénezésének



eltérő sebessége alapján; a korábbi tapasztalatok szerint az oxidációs folyamat akkor játszódik le könnyen, ha a nitrogén magános elektronpárja az  $\downarrow$ -helyzetű szénatomon lévő hidrogénhez viszonyítva transz-axiális helyzetet foglal el. Ilyen reláció csak a transz-konformerben valósul meg /34, 36-37/.

Megemlíthető, hogy Brossi és munkatársai a XXI / $R_1=H$ ,  $R_2=Et$ / ketont higany-acetáttal kvantitatív nyeredékkel dehidrogénezni tudták enol-betain típusú vegyületté /19/.

Az első spektroszkópai eszköz a szóbanforgó cisz- és transz-konformációk megkülönböztetésére az infravörös szinkép vizsgálata volt. Bohlmann a kinolizidin-vázis alkaloidoknál megállapította, hogy  $2700-2800\text{ cm}^{-1}$  között jellemző, C-H vegyértékrezgésektől származó sávcsoportok jelentkeznek akkor, ha a nitrogén magános elektronpárjához viszonyítva, a nitrogénatomhoz képest  $\downarrow$ -helyzetű szénatomokon legalább két transz-axiális állású hidrogén található /38-39/.<sup>x</sup> Ha a nitrogén magános elektronpárját sóképzéssel, ill. N-oxid képzéssel lekötjük, vagy ha a nitrogén savamid-kapcsolatban van, a sávcsoport hiányzik a szinképből /38-44/.

A módszert számos alkaloid és szintetikus termék szerkezetfelderítésénél sikerrel alkalmazták /pl. 45-46, 34/.

<sup>x</sup> A jelenség a hiperkonjugációhoz hasonló  $\delta$ -konjugációval értelmezhető; a nitrogén szabad elektronpárjának részvétele miatt, az N-C $\downarrow$  kapcsolat kettőskötés jellege megnő és ugyanakkor csökken az elektronsűrűség a C $\downarrow$  axiális helyzetű proton körül /44/.



Néhány esetben /pl. a 4-es számú helyzetben helyettesített kinolizidineknél/ a sávcsoport kis intenzitása kérdésessé tette az eredményt /47-48, 34/.

Uskokovics és munkatársai magnágneses rezonancia-szinkép segítségével mindhárom konformer megkülönböztetésére alkalmas módszert dolgoztak ki /49-50/. Az anguláris proton rezonanciavonala a transz-formában /XXX/ 6,2 felett, míg a két cisz-formában /XXXI és XXXII/ az említett érték alatt jelentkezik. Az anguláris proton spin-spin csatolás okozta felhasadása révén különbséget lehet tenni a két cisz-konformer között is.<sup>x</sup>

A benzo/a/kinolizidin vázas vegyületeknél - ellenében az indolo-kinolizidinekkel - csak kis számú cisz-konformációjú származékot írtak le. Korábban Gootjes és Nauta /53, 52-55/, majd Bruderer és munkatársai /50/ néhány, a 2-es számú szénen helyettesített, cisz-gyűrűkapcsolatú benzo/a/kinolizidint szintetizáltak. Ezek közül a 2-/p-klórfenil/-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin és 9,10-dimetoxi származéka, Uskokovics és munkatársai vizsgálatai alapján, a XXXII típusú cisz-konformernek bizonyult /49/. Ebben az esetben a cisz-gyűrűkapcsolat kialakulását az okozza, hogy a transz-konformerben

<sup>x</sup> A XXXI-ben a vizsgált proton térállása gauche /ae/ az egyik szomszédos metilénprotonhoz és transz-diaxiális /aa/ a másikhoz képest, ami viszonylag kismértékű ae és nagy aa felhasadást eredményez, azaz durván 1:1:1:1 kvartettet. XXXII-ben az anguláris proton térállása mindkét szomszédos metilénprotonhoz viszonyítva gauche és belső vonalátfedés folytán 1:2:1 triplettet ad.



a nagy térigényű fenilcsoportnak axiális helyzetet kelle-  
ne elfoglalnia. A XXXI típusú cisz-konformert egy eset-  
ben, a Beke és Szántay által XXIV-ből és meztilexidből  
szintetizált 4,4-dimetil-2-oxo-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-  
-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin-nél észlelték /49, 32/.

Brossi és munkatársai a 3-as számú szénatom konfigu-  
rációjának meghatározása céljából megkísérelték a XXI  
/ $R_1=H$ ,  $R_2=Et$ / ketont savanyú, ill. lúgos közegben - az  
enol-formán keresztül - epimerizálni. A kísérlet nem járt  
sikerrel; a kiinduló ketont mind a savas, mind a lúgos  
kezelés után változatlanul visszakapták. Mindez a 3-as  
számú szénatom helyettesítőjének ekvatoriális térhelyze-  
tét, azaz a C<sub>-11b</sub> hidrogénhez cisz állását igazolta  
/19, 13, 33/.

Az  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonok, ill. Mannich-bázisok meto-  
-jodidjainak fentebb tárgyalt reakciója 3,4-dihidro-izo-  
-kinolinokkal nagymértékben sztereospecifikusnak bizonyult.  
A XXI szerkezetű ketonok kivétel nélkül transz gyűrűkap-  
csolatuak és a 3-as számú szénen epimer terméket is csak  
egy esetben, a 3-/I.r.izo-butyl/ származéknál /XXI,  $R_1=H$ ,  
 $R_2=I.r.izo-butyl$ / sikerült elkülöníteni. Ez utóbbi jelen-  
ség a "2-alkil-keton effektus" eredménye; a karbonil-cso-  
port melletti szén helyettesítője ekvatoriális állás ese-  
tén közel fedőhelyzetben van az oxigénatommal. A helyet-  
tesítő térkitöltésének növelése tehát csökkenti az ekva-  
toriális és axiális helyzet közötti energiakülönbséget.  
Az I.r.izo-butyl-csoport esetében a különbség feltehetően  
már olyan kicsi, hogy mindkét térhelyzet megvalósulhat /33/.



## MÁSODIK RÉSZ.

### I. A 3,4-DIHDRO-IZO-KINOLINOK 1,4-DIPOLÁRIS CIKLOADDÍCIÓS REAKCIÓI.

#### A./ A 3,4-DIHDRO-IZO-KINOLINOK REAKCIÓJA $\alpha, \beta$ -TELITETLEN KETONOKKAL.

Az előzőekben már rámutattam arra, hogy a 3,4-dihidro-izo-kinolinok és  $\alpha, \beta$ -telitetlen ketonok között bázisos közegben lejátszódó reakciók benzo/a/kinolizidin származékokat eredményeznek. A folyamatokat másirányú mellékreakciók is kísérik, azonban a pH-t viszonylag alacsony értéken tartva - a bázisos közeg ellenére is - kielégítő termelés érhető el.

Amikor azonban a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint /XXIV/<sup>x</sup> metil-vinil-ketonnal /XXIIIa/, bázis hozzáátét nélkül hoztuk reakcióba, nem a várt benzo/a/kinolizidin származék /XXI,  $R_1=R_2=H$ / keletkezett. A komponenseket alkoholos vagy éteres oldatban szobahőmérsékleten összehezva, a reakcióelegyből csakhamar fehér, kristályos anyag vált ki, amelynek analízis adatai és krioszkópos módszerrel mért molekulásúlya egyaránt arra utalt, hogy két molekula izo-kinolin származék és egy molekula telitetlen keton reakciójából jött létre. Ezt a feltevést azon kísérleti megfigyelés is alátámasztotta, hogy a kitermelést növelni lehetett,

<sup>x</sup> Vizsgálatainkhoz bázisként legtöbbször a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint választottuk, mert ez a vegyület hazai nyersanyagokból könnyen előállítható, olcsó és fizikai sajátságai is kedvezőek.



ha a komponenseket eleve a megadott molarányban vittük egymással reakcióba.

Az anyag ultraibolya szinképe alkoholos oldatban a tetrahidro-izo-kinolinokra jellemző sávrendszert tartalmazza 284 nm körüli maximummal, amelynek intenzitása  $/\log \epsilon = 3,87/$  molekulánként két ilyen szerkezeti rész jelenlétére utal. A szinképet sósavas oldatban vizsgálva a 284 nm-nél észlelt maximum intenzitása az előzőhöz viszonyítva csökkent  $/\log \epsilon = 3,75/$  és 312 nm, ill. 370 nm körüli maximummal megjelent a protonált  $>C=N^-$  kromoforra jellemző sávrendszer - molekulánként egy ilyen kapcsolatnak megfelelő intenzitással  $/\log \epsilon = 3,96$ , ill.  $3,98/x$

A termék infravörös szinképében  $1708\text{ cm}^{-1}$ -nél intenzív karbonil vegyértékrezgés és  $2750\text{ cm}^{-1}$ -nél kis intenzitású, feltehetően a kinolizidineknel észlelt Bohlmann-sávokkal analóg  $\geq C-H$  vegyértékrezgés jelenik meg.

A reakciótermék szerkezetének meghatározásához fontos támpont volt a vegyület savval szembeni viselkedése és a

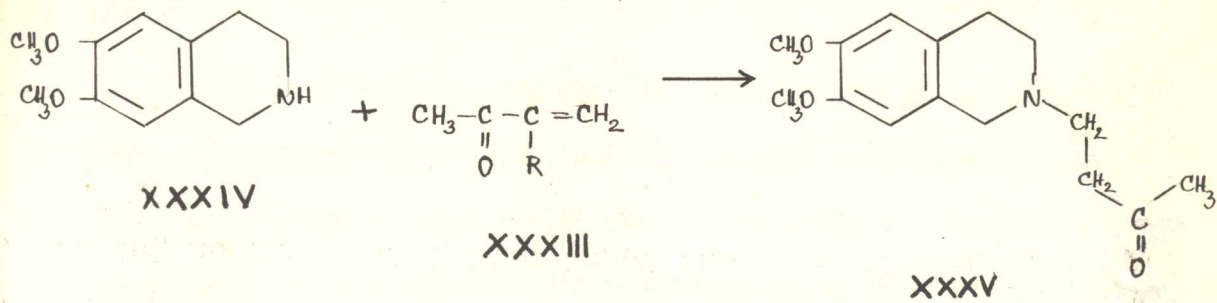
<sup>x</sup> Ban és munkatársai széleskörű spektroszkópiai vizsgálatokat végeztek az izo-kinolin vázas vegyületek körében /54-55/. Munkáikból ismert, hogy a 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolinok ultraibolya szinképében az alkoxi-csoportokkal helyettesített aromás gyűrűre jellemző u.n. B-sáv 235 nm körül észlelhető. A 3,4-dihidro-izo-kinolinoknál 245-254 nm között kettőskötéssel konjugált aromás rendszerekre jellemző u.n. K-sáv jelenik meg a szinképben, amely sóképzéssel - az intenzitás lényeges változása nélkül - 275 nm-ig tolódik el  $/\log \epsilon = 3,90-4,21/$ . Amennyiben az aromás gyűrűn metoxicsoportok vannak, úgy a szinképben három sávrendszer azonosítható; 226-230 nm között az előzőeknél nem vizsgálható u.n. E-sáv  $/\log \epsilon = 4,24-4,41/$ , 267-278 nm  $/\log \epsilon = 3,84-4,07/$  és 300-310 nm  $/\log \epsilon = 3,77-3,99/$  között a már említett K-sáv, s ez utóbbi sóképzéskor - lényegében változatlan intenzitással - 310 nm, ill. 370 nm-ig tolódik el /54-56/.



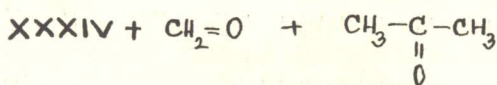
katalitikus hidrogénezésénél tapasztaltak. A bázist hig sósavban feloldva - mint már az ultraibolya szinkép tárgyalásánál említett - a molekulában  $>\overset{\oplus}{\text{C}}=\text{NH}$ -csoportot eredményező változás játszódott le. Ugyanakkor az oldatot vizes nátrium-karbonát, vagy kálium-cianid oldattal lúgosítva, közel elméleti mennyiségben az eredeti bázist kaptam vissza.

A sav hatására megjelenő  $>\overset{\oplus}{\text{C}}=\text{NH}$ -kapcsolat telítésére megkísértem az anyagot savanyú közegben hidrogéneztetni. Palládium katalizátor jelenlétében az anyag két mol hidrogént vett fel, és a reakcióelegyből két terméket lehetett - közel azonos mennyiségben - elkülöníteni, amelyek közül az egyik II.r. amin sajátosságokat mutatott és a 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolinnal /XXXIV/ minden tulajdonságában megegyezett. A másik izolált anyag III.r. amin volt és analizise, ultraibolya, valamint infravörös szinképe arra engedett következtetni, hogy szerkezete a XXXV képlettel jellemezhető. A termék szerkezetét végülis az alábbi egyértelmű reakciókkal megvalósított szintézisével igazoltam; a XXXIV tetrahidro-izo-kinolint metil-vinil-ketonnal /XXXIIIa/ vagy acetonnal és formaldehiddel reagáltatva, anyaggal megegyező tulajdonságú termékekhez jutottam.

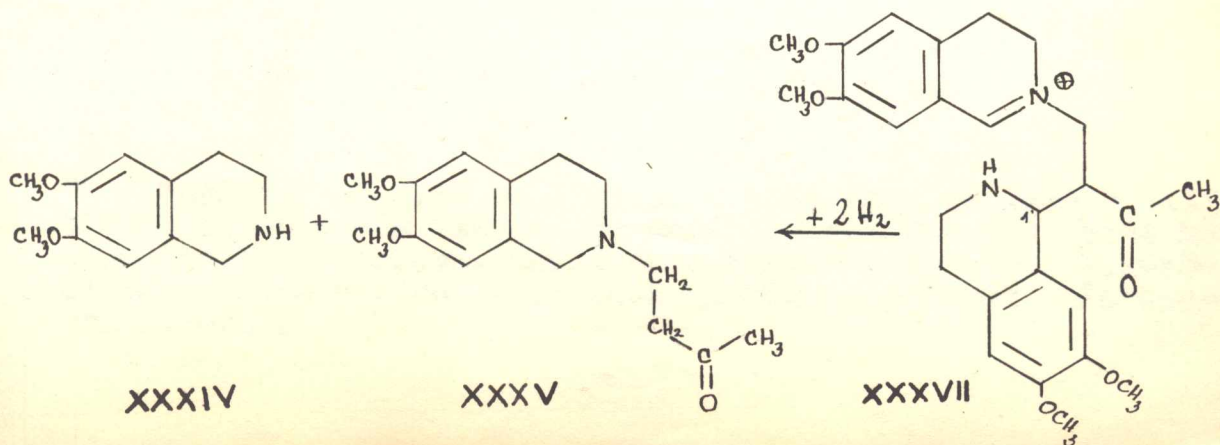
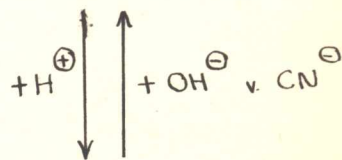
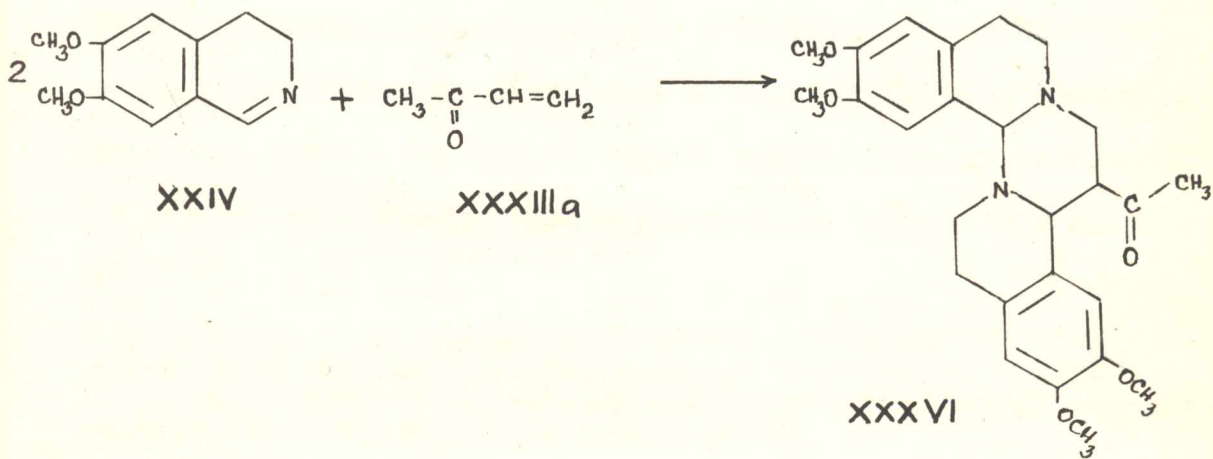




a: R = H  
 b: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-  
 c: R = CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-

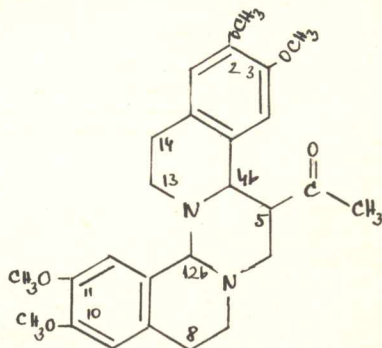
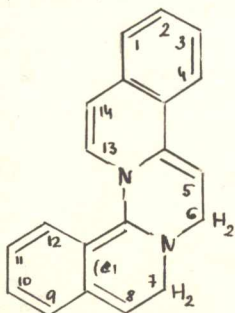


A fenti kísérleti tények alapján a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin és metil-vinil-keton reakciótermékére a XXXVI szerkezetet lehetett felírni.



A XXXVI<sup>X</sup> szerkezettel jól értelmezhető az ultraibolya szinkópben sav hatására megjelenő  $>\overset{+}{C}=NH$ -csoport, ill. az ehhez vezető folyamat. A vegyület  $>N-CH-N<$  láncrésze - a pseudobázisok aminokkal képezett kondenzációs termékeihez /pl. XIVA/ hasonlóan - sav hatására elhasad, és a XXXVII immóniumsó keletkezik. Ez viszont lúg hatására - a pseudobázisok és aminok között lejátszódó kondenzációs reakciók analógiájára - a kiindulási anyaggá alakul vissza. Érdekes, hogy a XXXVII immóniumsó káliumcianid - pseudocianid képzése helyett - gyűrűvé záródik. A jelenség valószínű magyarázata, hogy, míg a gyűrűs termék csekély oldhatósága folytán azonnal kiválik az oldatból, a pseudocianidok poláris oldószerben meghatározott egyensúlyig immónium kationra és cianid anionra disszociálódnak; azaz a molekulán belüli gyűrűzárás az esetlegesen keletkező pseudocianidon keresztül is lejátszódhat.<sup>XX</sup>

<sup>X</sup> A vegyület vázát - a IUPAC nomenklatura szabályoknak megfelelően - a 6a,12c-diaza-benzo/c/krisén rendszer 6H,7H-alakjából vezethetjük le, s így a vegyületet 5-acetil-2,3,10,11-tetrametoxi-4b,5,8,12a,13,14-hexahidro-6H,7H-6a,12c-diaza-benzo/c/krisénnek nevezhetjük.



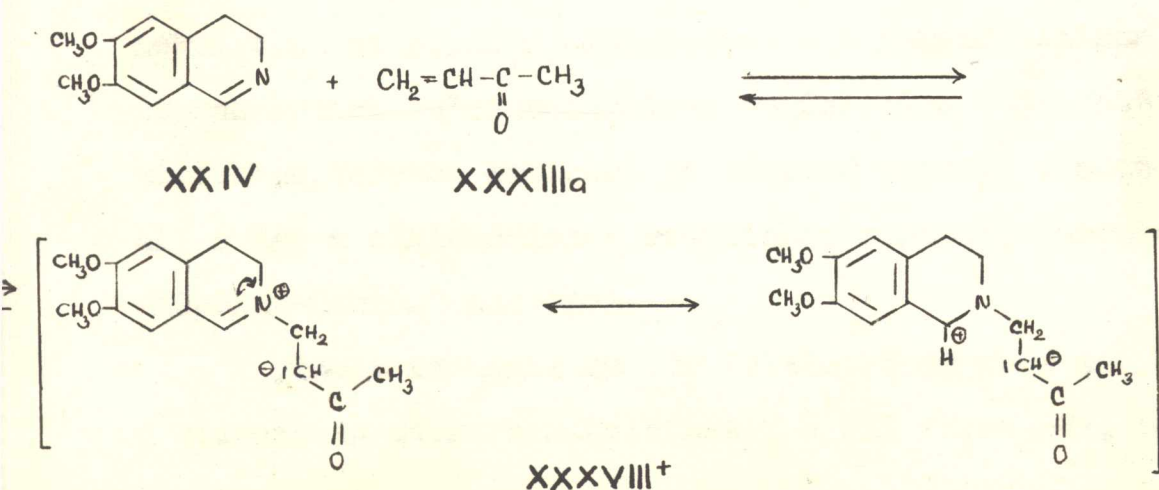
<sup>XX</sup> Korábban hasonló megfigyelést tett Beke és Tóke a XIIIa típusú immóniumsók vizsgálata során. A sok vizes oldatát káliumcianiddal kezelve, pseudocianidot nem lehetett elkülöníteni, hanem a XIVA szerkezeti gyűrűs vegyületek keletkeztek /11-12/.



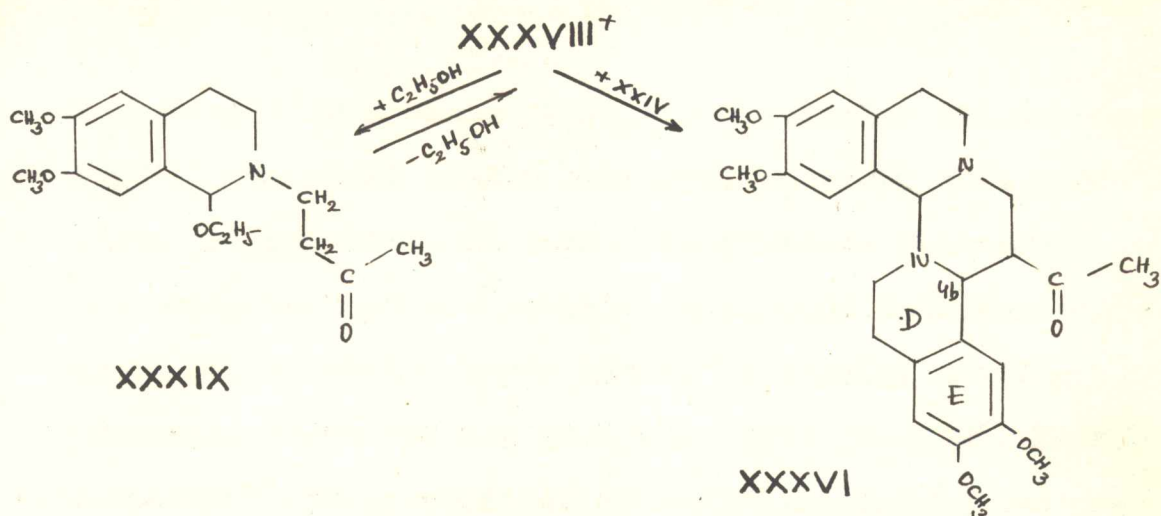
A XXXVII immóniumsó katalitikus hidrogénezésénél analógiák alapján is két mól hidrogén felvétele várható. Az immóniumsók  $>\text{C}=\text{NH}^{\oplus}$ -kötésének telítésére az irodalmi részben már röviden utaltunk. A molekula tetrahidro-izo-kinolin-része viszont az 1-es számú helyzetben helyettesített acetil-csoportot tartalmaz, és az ilyen felépítésű izo-kinolin-származékok - a korábbi vizsgálatok szerint - szintén hidrogenolizist szenvednek savanyú közegben /10/.

A XXXVI szerkezet mellett további bizonyítékkul szolgálnak az anyag magnészes rezonancia szinképének adatai. A szinképben 7,98  $\tau$ -nál három, egymással egyenértékű proton abszorpciója észlelhető, s ez acetil-csoport jelenlétét igazolja. Továbbá az  $>\text{N}-\text{CH}-\text{N}<$  kötésmód protonjának jele 5,59  $\tau$ -nál jelentkezik, ami vizsgálataim alapján jó egyezésben van a hasonló szerkezeti részt tartalmazó XIVA vegyület megfelelő helyzetű protonjának rezonanciavonalával /5,50  $\tau$ /.

A XXXVI vegyületet eredményező folyamatot 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakcióként értelmezhetjük.



Ж A mezomer határszerkezetek közül csak kettőt ábrázoltunk.



A folyamat első lépésében, a metil-vinil-ketonnak a dihidro-izo-kinolin nitrogénjén történő elektrofil addíciójával, a **XXXVIII**, 1,4-dipólus jellegű közbenső termék keletkezik, amelyben mind az elektronszextett elkerüléséhez szükséges belső-oktettstabilizáció, mind a negatív töltéscentrum enolát-anionon keresztüli stabilizációjának lehetősége adott. A **XXXVIII** közti termék több irányban képes továbbalakulni; egyfelől még egy molekula dihidro-izo-kinolint, mint dipolarofil rendszert addicionálva, 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakcióban a **XXXVI** végterméket, másfelől, alkohol molekulát felvéve, a **XXXIX** szerkezetű pseudobázisos étert képezheti. Ez utóbbi viszont poláris oldószerben - a pseudobázisos éterek ismert tulajdonságainak megfelelően - jelentős mértékben mezomer kationra és alkoxid anionra disszociál, s így a cikloaddíciós reakcióhoz mint töltésmentes "dipólus-forrás" szerepel.

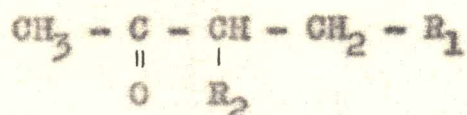
A vázolt mechanizmus kép feleletet ad arra is, hogy a reakcióban miért nem keletkezik a **XXI**  $/R_1=R_2=H/$ , ben-



zo/a/kinolizidin vázas vegyület. A folyamat két összetevő lépése közül minden bizonnyal az első, az 1,4-dipólus jellegű közbenső termék keletkezése a lassabb folyamat, amelyet - a reakció jellegéből fakadóan - gyors cikloaddíciós lépés követ.<sup>x</sup> A XXXVIII esetleges protonfelvétele folytán kialakuló XXVI / $R_1=R_2=H$ ,  $X=OH$ / immónium bázis gyűrűzárása benzo/a/kinolizidin származékká viszont a termodinamikailag kevésbé stabilis enolformán /XXVII,  $R_1=R_2=H$ / át haladna és - a korábbi vizsgálatok szerint - viszonylag lassú folyamat lévén, nem versenyezhet a XXXVI-ot eredményező 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakcióval.

Ugyancsak a XXXVI vegyületet kaptam a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin /XXIV/ és az acetontól levezethető XLa-c. Mannich-bázisok alkoholos oldatban megvalósított reakciójából. A folyamat első lépése ez esetben a két komponens között lejátszódó átaminálási reakció, azaz - további felbontásban - a Mannich-bázisból az aminrész eliminálódásával metil-vinil-keton keletkezik, amely azután a jelenlévő izo-kinolinnal a XXXVIII, 1,4-dipólus jellegű közbenső terméket képezi.

<sup>x</sup> Ezt alátámasztja azon megfigyelésem is, hogy ilyen reakciókörülmények között a XXVI / $R_1=R_2=H$ / típusú immóniumsót, a szóbanforgó komponensek benzo/a/kinolizidinhez vezető reakciójánál sikeresen alkalmazott módon /33/, nem lehetett elkülöníteni.



XL a:  $\text{R}_1 = \text{N}/\text{CH}_3/2$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$

b:  $\text{R}_1 = \text{N}/\text{C}_2\text{H}_5/2$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$

c:  $\text{R}_1 = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \quad , \text{R}_2 = \text{H}$

d:  $\text{R}_1 = \text{N}/\text{C}_2\text{H}_5/2$ ,  $\text{R}_2 = \text{Et.}$

e:  $\text{R}_1 = \text{N}/\text{C}_2\text{H}_5/2$ ,  $\text{R}_2 = \text{benzil.}$

f:  $\text{R}_1 = \text{N}/\text{C}_2\text{H}_5/2$ ,  $\text{R}_2 = \text{fenil.}$

Az 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakciót megkíséréltem 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinnal /XXIV/ és a vinil-csoporton helyettesítőt tartalmazó metil-vinil-ke-tonokkal /XXXIIIb,c/, ill. a folyamat szempontjából ve-lük egyenértékű XLd-f Mannich-bázisokkal megvalósítani. A kísérletek nem jártak eredménnyel, mert a reakciókban kizárólag a XXI / $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Et, benzil, fenil}$ /, benzo/a/ki-nolizidin származékok keletkeztek.

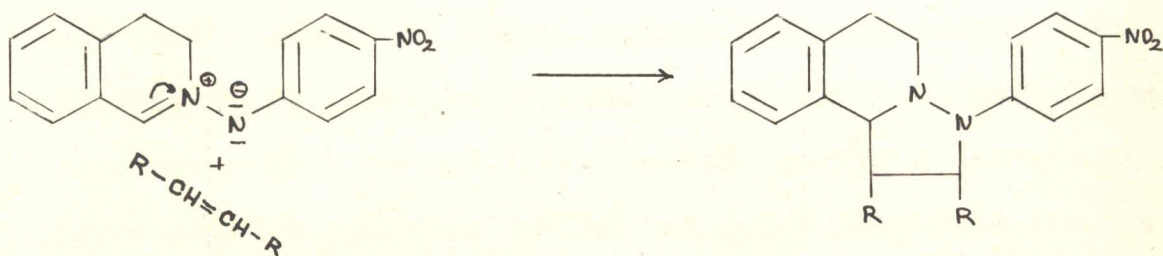
Nem sikerült az 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakci-ót kiváltanom a vinil-részen konjugációra képes csopor-tot tartalmazó  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonokkal sem. A XXIV izo-kinolin és metilén-acetecetsav-etilészter /XLIa/ kölcsönhatásából erősen szennyezett anyagot kaptam, a-melyet nem lehetett analitikai tisztaságúra hozni. Meti-lén-acetecetsav-dietilamid /XLIb/ és a XXIV vegyület re-akciója viszont a XLIa benzo/a/kinolizidin származékhoz





ciójában, 1,4-dipólus jellegű közbelső termék keletkezik, amelynek esetleges 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakciójában azonban olyan, XXXVI-tal analóg szerkezetű termék keletkezne, amelyben az egyik izo-kinolin váz-rész /D-E gyűrűk/ 4b számú szénatomjához kvaterner szénatom kapcsolódna, és ilyen esetekben a 3,4-dihidro-izo-kinolinok ke-tonokkal lejátszódó kondenzációs reakciói - szterikus okok miatt - általában nem valósíthatók meg.<sup>x</sup> Így a folyamat első lépésében keletkező közti termék protonfelvétellel a XXVI /R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Et, benzil, fenil, dietil-karbamoil, X=OH/ immónium-bázissá alakul, amely azután a XXVII típusú enol-alakon keresztül benzo/a/kinolizidin gyűrűvé záródik.

<sup>x</sup> Hasonló jelenséget figyelt meg Schmitz a 3,4-dihidro-izo-kinolinokból képezett, azometin típusú 1,3-dipólusok cikloaddíciós reakciójánál. E vegyületek olyan könnyen reagálnak olefinekkel, hogy olefinekre - a tetra-szubstituáltak kivételével - analitikai reagensként használhatók /60-61/.





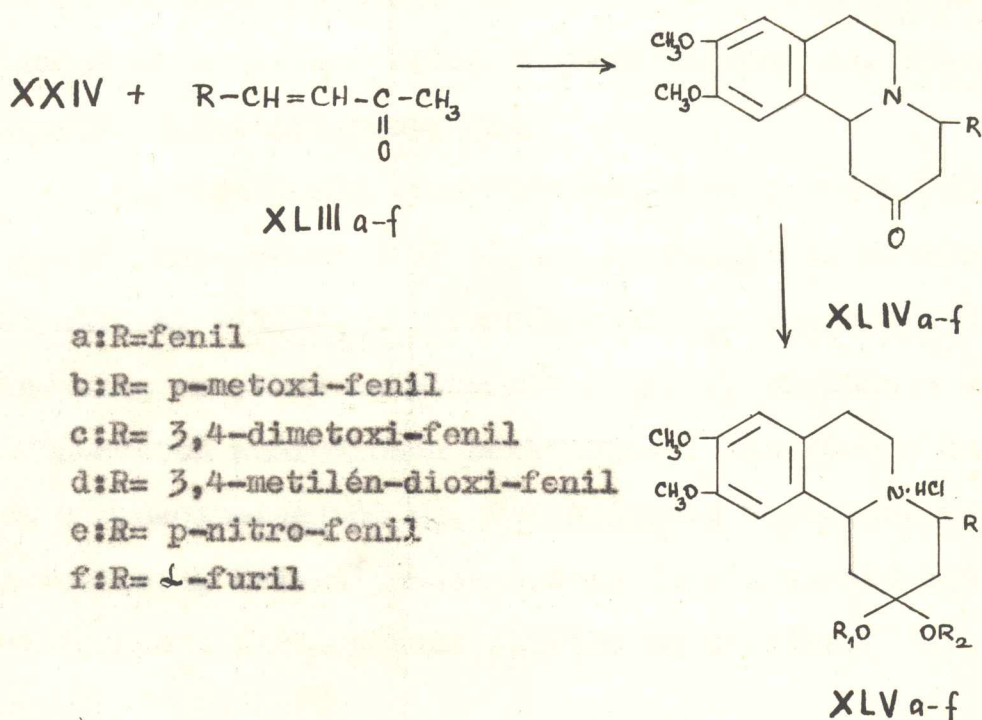
B./ A 6,7-DIMETOXI-3,4-DIHDRO-IZO-KINOLIN REAKCIÓI BENZILIDÉN-ACETON-SZÁRMAZÉKOKKAL és A BENZILIDÉN-ACETON HOMOLÓGJAIVAL.

A címben szereplő reakciók vizsgálata az  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonok és a dihidro-izo-kinolinok között lefolyó változatos reakciólehetőségek kutatásának egyik fontos állomása. E vizsgálatok mindenekelőtt annak felderítése szempontjából ígértek érdekesnek, hogy az  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonok  $\beta$ -helyzetű szénatomjának helyettesítői hogyan befolyásolják a folyamatot, illetőleg az itt szerzett megfigyeléseim beilleszthetők-e az előző fejezetben megismert mechanizmusképbe.

Annyi előre is várható volt, hogy a benzilidén-aceton és származékai nehezebben fognak reagálni kettőskötésükön, mint a metil-vinil-keton, hiszen az ez esetben kiterjedtebben delokalizált molekulapálya alkotórésze, s ennél fogva stabilisabb és egyuttal a  $\beta$ -helyzetű szénatomon nehezebben támadható nukleofil reagensek által.

Kísérleteim az elméleti várakozást teljes mértékben igazolták; a benzilidén-aceton származékok /XLIIa-f/, a XXXVI-hoz vezető reakció körülményei között /25 °C-on 24-28 óra/ nem, hanem csak jóval erélyesebb feltételek mellett /az alkoholos oldat fp.-ján 60-70 óra/ reagáltak 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinnal /XXIV/. A reakcióban keletkezett anyagoknak viszont már savval szembeni viselkedéséből /sav hatására az immóniumsókra jellemző sávrendszer nem észlelhető az ultraibolya szinképben/ is nyilvánvalóvá vált, hogy nem a XXIV  $\rightarrow$  XXXVI folyamattal analóg 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakciók játszódtak le. A komponensek - az

analizisadatok és molekulasúly mérések alapján - 1:1 arányban reagáltak egymással, és a keletkezett termékek, kémiai viselkedésük, ultraibolya-, infravörös- és mágneses rezonancia szinképük szerint, a XLIVa-f, benzo/a/kinolizidin származékoknak bizonyultak.

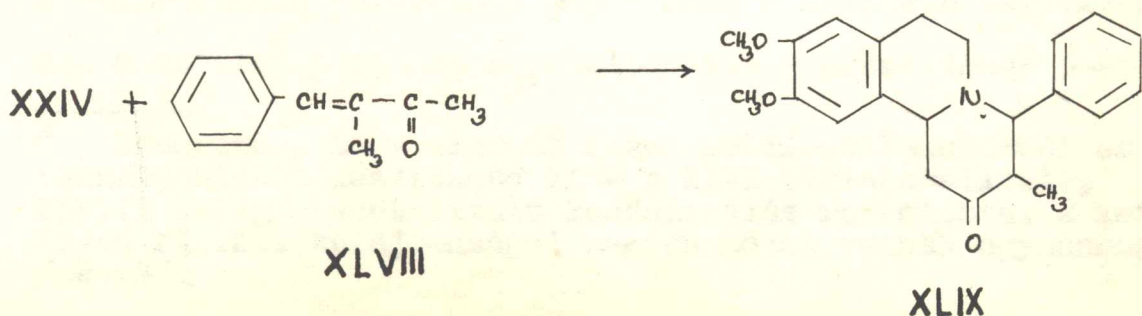
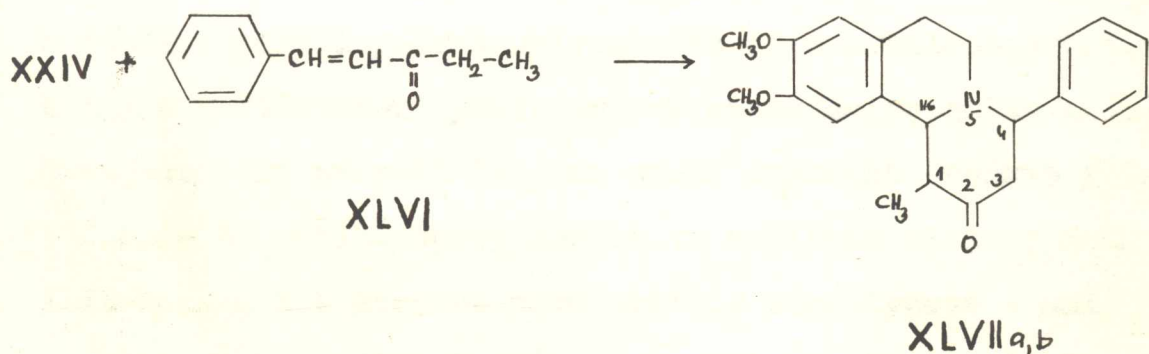


A XLIVa-f vegyületeket eredményező reakciók - hasonlóan a korábban vizsgált analóg folyamatokhoz - nagymértékben sztereospecifikusan játszódtak le. A reakcióelegyből minden esetben csak egyetlen sztereoizomer racemátot sikerült elkülöníteni, amelynek infravörös szinképében  $2700-2300\text{ cm}^{-1}$  között jelentkező sávok, valamint az a tény, hogy a mágneses rezonancia szinképében  $6,2\tau$  alatt nem jelenik meg cisz-konformációra utaló szignál, a kinolizidin gyűrű transz-konformációját igazolja.



Külön figyelmet érdemel, és ennek megfelelően későbbi külön fejezetben tárgyalom a XLIVa-f vegyületek viselkedését sósavval; az anyagok alkoholos oldatában sósavgázzal sőt képezve - az infravörös szinkép alapján - a XLVa-f  $/R_1=C_2H_5/$  keton-dietil-acetál, míg a sóképzést vizes közegben hig sósavas oldattal végezve a XLVa-f  $/R_1=H/$  keton-hidrát és a XLIVa-f keton sósavas sójának kb. 2:1 arányú keveréke kristályosodott ki.

A fentiek során tárgyaltakkal analóg módon viselkedik a benzilidén-aceton XLVI típusú homológja is dihidro-izokinolinnal /XXIV/. A reakcióban itt is benzo/a/kinolizidin-vázás vegyület keletkezett /XLVII/, azonban - a benzilidén-aceton származékok reakciójától eltérően - ez esetben a reakcióelegyből kb. 2:1 arányban egymással izomer összetételű, kristályosítással is elválasztható két anyagot lehetett elkülöníteni /XLVIIa és XLVIIb/.



Először arra gondoltunk, hogy a két vegyület szerkezetében különbözik egymástól; azaz, hogy a reakcióban felhasznált XLVI ketont izomerje, a metil-/1-metil-/stiril-keton /XLVIII/ szennyezte, és így az egyik termék ennek és a XXIV izo-kinolinnak a reakciójában keletkezett XLIX lenne.<sup>x</sup> Ennek ellenőrzésére a XXIV izo-kinolint külön uton elkészített XLVIII ketonnal hoztam reakcióba. A reakcióelegyből itt csak egyetlen anyagot sikerült elkülönítenem /XLIX/, amelynek azonban mind fizikai tulajdonságai, mind infravörös- és magnáneses rezonancia szinképe lényegesen különbözött a XLVIIa,b vegyületekétől. Például a három anyag magnáneses rezonancia szinképében a C-gyűrűhöz kapcsolódó metilcsoport protonjainak abszorpciója XLVIIa esetében 8,75  $\tau$ -nál, XLVIIb esetében 8,89  $\tau$ -nál, míg XLIX esetében 9,29  $\tau$ -nál észlelhető és mindhárom esetben dubletté hasad fel /J=7 c.p.s./. A csatolási állandóra kapott magas érték csak úgy értelmezhető, ha feltételezzük, hogy a fenilcsoport lapjával helyezkedik el a metilcsoportra, s így a metilcsoport protonjainak rezonanciavonalát az u.n. "ring-current effect" folytán emeli magasabb értékre /65/. A fenil- és metilcsoport között az említett viszony csak XLIX-ben, a két csoport ekvatoriális térhelyzete - ami egyuttal a termodinamikailag kedvezményezett formát is jelent - esetén valósulhat meg - azaz a XLVIIa,b vegyületeknél a metilcsoport nem kapcsolódhat a gyűrűrendszer 3-as

<sup>x</sup> Ismeretes, hogy mindkét keton metil-etil-ketonból és benzaldehidből készíthető el - a XLVI báziskatalizált, XLVIII pedig savkatalizált kondenzációs reakcióban. A két anyag fizikai tulajdonságai nagyon közel vannak egymáshoz /62-64/.



számú szénatomjához.

Igy a XLVIIa,b vegyületek egymással sztereoizoméria viszonyában állnak, és infravörös-, ill. mágneses rezonancia szinképük alapján az a-val jelölt anyag cisz-, a b-vel jelölt pedig transz-anellációjú kinolizidin gyűrűt tartalmaz. Tudomásunk szerint ez az első eset, hogy a benzo/a/kinolizidin származékokhoz vezető cikloaddíciós reakcióban a gyűrűk kapcsolatára vonatkoztatott cisz- és transz-formák egymás mellett keletkeztek.

Összefoglalva megállapítható, hogy a benzilidén-aceton származékok és benzilidén-aceton homológok 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinnal csak erélyesebb körülmények között reagálnak, ekkor azonban a kinolizidingyűrű zárásához szükséges - az 1,4-dipoláris cikloaddíciós folyamatnál lényegesen nagyobb - aktiválási energiaszükséglet bőven fedeződik, s így a benzo/a/kinolizidin származékokat eredményező folyamat kerül előtérbe.

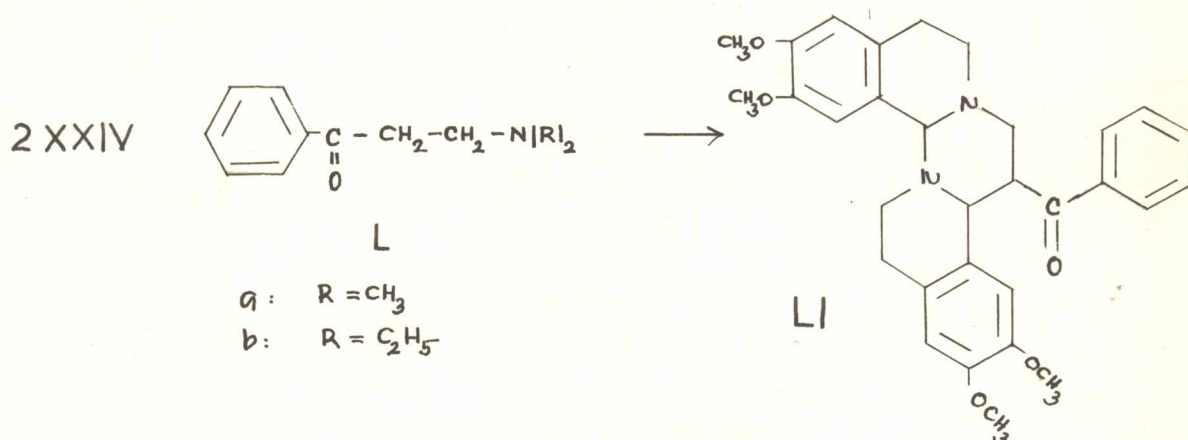
C./ A 3,4-DIHDRO-IZO-KINOLIN VEGYÜLETEK REAKCIÓI AZ ACETO-  
FENONBÓL és A BENZILIDÉN-ACETON SZÁRMAZÉKOKBÓL LEVEZETHETŐ  
MANNICH-BÁZISOKKAL.

Az előző két fejezetben tárgyalt, a vinil-részen helyettesített  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonok és 3,4-dihidro-izo-kinolinok között lejátszódó folyamatok vizsgálatánál tapasztaltakból - hogy t.i. a nevezett komponensek közötti reakció kiváltásához olyan erőlyes körülmények szükségesek, amelyeknél már benzo/a/kinolizidin vázas vegyületek keletkeznek - kiindulva, az 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakciók vizsgálatához elsősorban olyan további modelleket igyekeztem használni az izo-kinolin származékok reakciópartnerül, amelyeknél az addíciós, ill. átaminálási folyamatban keletkező közbenső termék protonfelvételével kialakuló XXVI típusú immóniumsó benzo/a/kinolizidin vegyületet eredményező molekulán belüli gyűrűzárása szerkezeti okokból nem mehet végbe, vagy legalábbis gátolt folyamat. Az ilyen szerkezetű vegyületek közül - könnyű hozzáférhetőségük és viszonylag állandó voltak miatt - célszerűnek látszott az acetofenonból és a benzilidén-aceton származékokból levezethető Mannich-bázisokat választani.

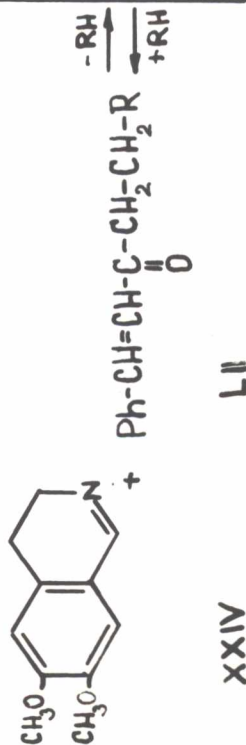
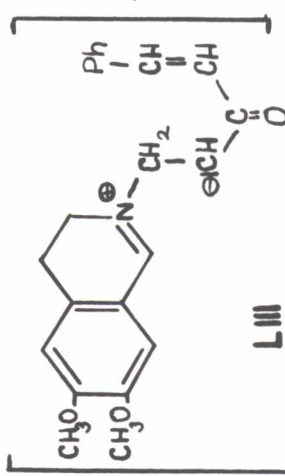
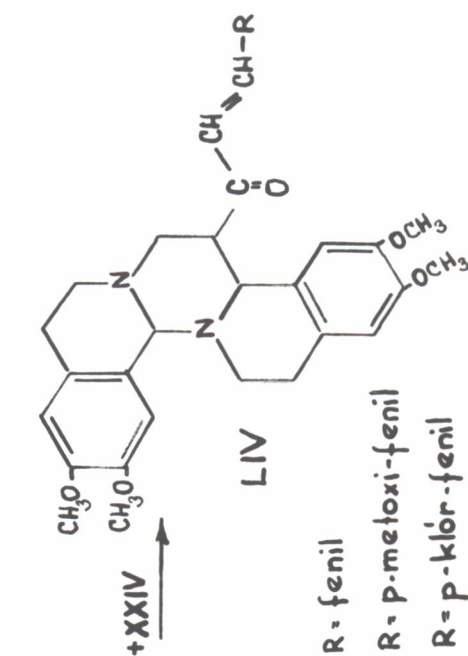
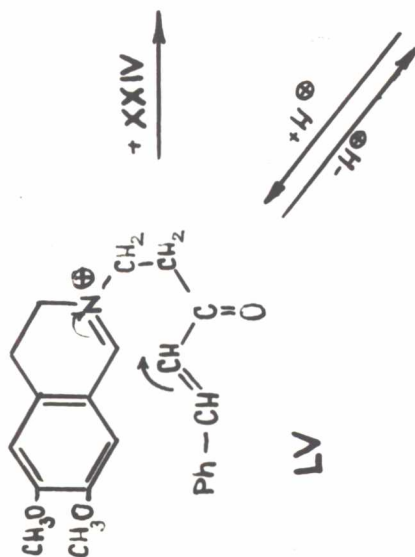
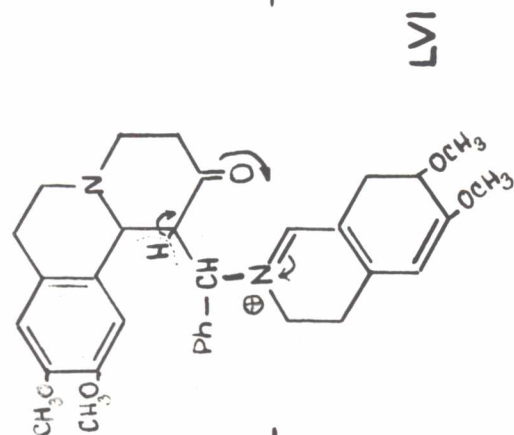
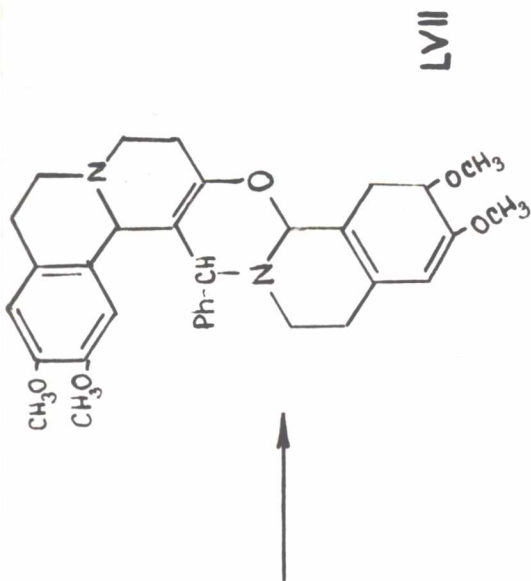
A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint /XXIV/, az acetofenonból levezethető - egymástól csak az amin-részben különböző - Mannich-bázisokkal /Ia,b/ reakcióba hozva, mindkét esetben ugyanazt a terméket kaptam, amelynek analízisadatai, mért molekulasúlya, savval szembeni viselkedése és




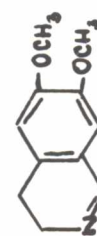
szinképei /ultraibolya, infravörös, valamint magnágneses rezonancia/ az alábbi LI szerkezettel összhangban vannak; azaz a XXIV  $\rightarrow$  XXXVI-hoz analóg reak   játszódott le.



Igen érdekesnek ígérkezett a benzilid nacet n  l levezethető Mannich-bázisok /LIIa-c/ reak  j nak tanulmányozása is, hiszen e vegyületekben két olyan reak  k pes csoport /az  $\alpha,\beta$ -telitetlen ket n- és a karbonilcsoporthoz viszonyitva  $\beta$ -helyzetű amin-rész/ található, amelyek - vizsgálataink alapján - 3,4-dihidro-izo-kinolin származékokkal külön-külön is reak  ba léphetnek. Az analizis- adatok és molekulasúly mérés szerint a keletkezett termék ez esetben is két molekula 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin  l /XXIV/ és egy molekula Mannich-b zis  l /LIIa-c/ - az utóbbi amin-részének egyidejű lehasadása közben - keletkezett. A termék szerkezetére azonban - az acetofen n Mannich-bázisa /La,b/ és XXIV vegyület reak  j t l eltérően - legalább két, a termék kémiai viselkedésével összhangba hozható, racional s szerkezeti képlet /LIVa  s LVII/ mérlegelhető.



- a: R = fenil  
 b: R = p-metoksi-fenil  
 c: R = p-klór-fenil  
 d: R = p-nitro-fenil  
 e: R = α-furil

- a: R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 b: R =   
 c: R = 

LII

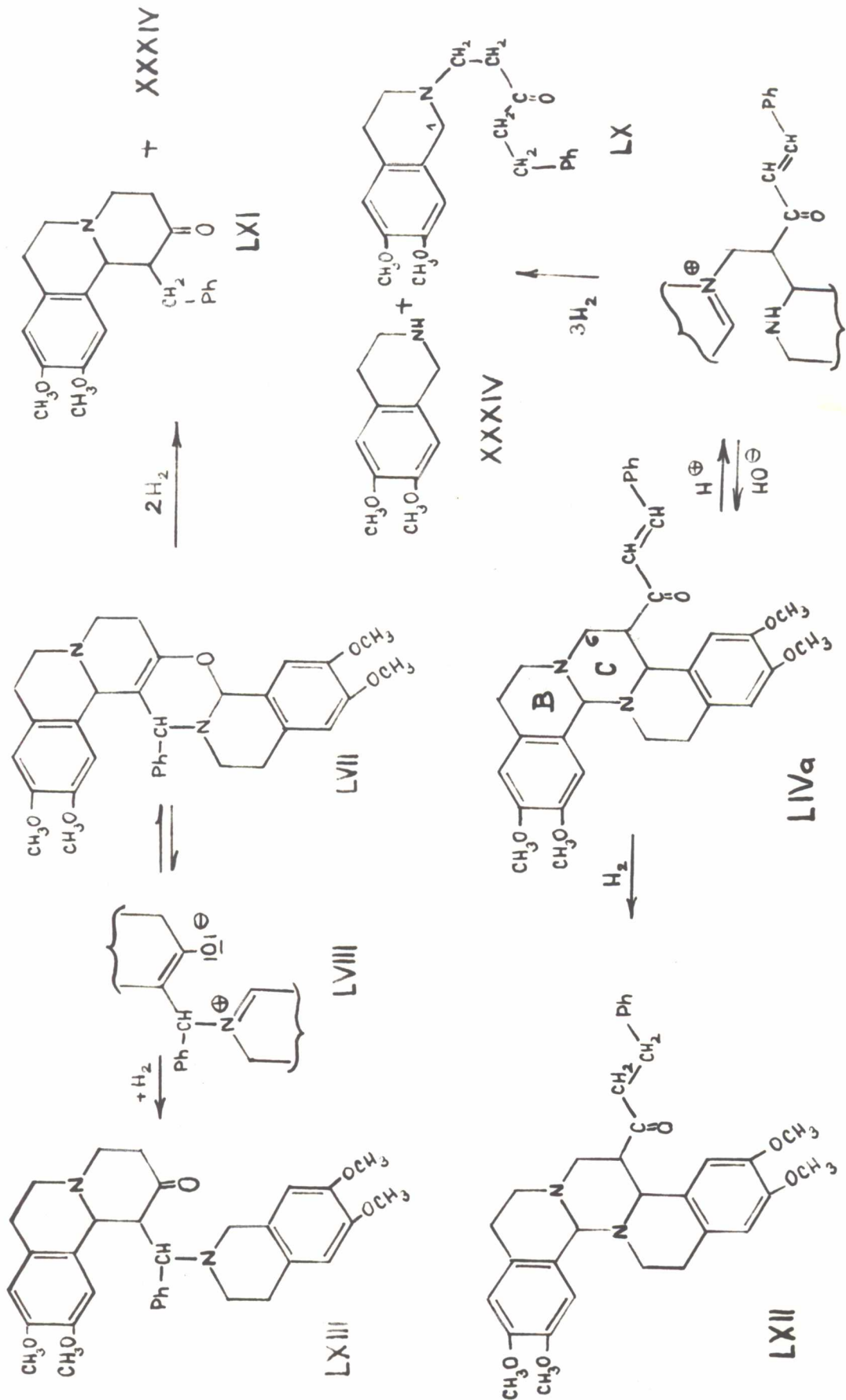
XXIV



Az LIVA keletkezésére a már ismert 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakciót, az LVII-re pedig az alábbi képződési módot lehet elképzelni; a folyamat első lépésében, a két komponens között lejátszódó átaminálási reakcióban, az LIII közbenső termék, majd ebből proton felvételével az IV immóniumsó keletkezik, amely kinolizidinvázat eredményező gyűrűzárással egyidejűleg további 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinnal reagál. Az itt keletkezett LVI immóniumsó azután, a karbonilcsoport enolizációját kiváltva, újabb hattagú gyűrűt képez. A létrejött LVII szerkezetnek az a különlegessége, hogy "pseudobázisos enol-éter" szerkezeti részletet tartalmaz, amelyet esetleg a gyűrűképződés lehetősége stabilizálna - a ketoalakkal szemben.

A két alternatíva között az ultraibolya szinkép alapján nem lehetett dönteni, mert az mindkét feltételezett szerkezettel összhangba hozható. Az alkoholos oldatban felvett szinkép közelebbi ultraibolya tartományában 288 nm, ill. 299 nm körüli részmaximumokkal  $\log \epsilon = 4,33$ , ill.  $4,31$ / megjelenő intenzív sávrendszer mind az LIVA sztíril-keton oldalláncától<sup>x</sup>, mind az LVII-ből disszociációval - a pseudobázisok étereinek viselkedése alapján - várhatóan keletkező LVIII vegyület enol-betain szerkezeti részletétől származhat.

<sup>x</sup> A benzilidén-aceton u.n. K-sávja alkoholos oldatban 286 nm körül észlelhető  $\log \epsilon = 4,39$  /66/.





Nem hozott egyértelmű döntést az anyag infravörös szinképeének vizsgálata sem. A szinképet KBr pasztillában felvéve  $1600\text{ cm}^{-1}$ -nél nagy,  $1670\text{ cm}^{-1}$ -nél közepes intenzitású abszorpció észlelhető, amelyek közül az utóbbi inkább  $>\text{C}=\text{C}<$ , mint kettőskötéssel konjugált helyzetű karbonil-vegyértékrezgéshez rendelhető - ezek ismert intenzív volta miatt. Tovább nehezítette a probléma megoldását, hogy kloroformban vagy benzolban vizsgálva a szinképet, a kérdéses sáv csökkent intenzitással  $1678\text{ cm}^{-1}$ -ig tolódik el, és mellette  $1645\text{ cm}^{-1}$ -nél további, közepes intenzitású sáv jelenik meg. Az itt tapasztaltakat elsősorban az  $\text{LVII} \rightleftharpoons \text{LVIII}$ , pseudobázisos éter-enolbetain egyensúlllyal lehetne értelmezni.<sup>X</sup>

Az anyag ultraibolya szinképet híg sósavban vizsgálva, az alkoholos oldatban észlelt sávrendszer - az intenzitás lényeges változása nélkül - kissé a nagyobb hullámhosszak felé tolódik el  $\lambda_{\text{max}} = 309\text{ nm}$ ,  $\log \epsilon = 4,46$ / és mellette  $364\text{ nm}$  körüli maximummal megjelenik a protonált  $-\text{CH}=\text{N}-$  kromofór abszorpciója, molekulánként egy ilyen kapcsolatnak megfelelő intenzitással  $\log \epsilon = 4,12$ /; azaz ez esetben is sav hatására gyűrűfelnyílás történik. Ebből kiindulva megkíséreltem az anyag sósavas oldatát katalitikusan hidrogéneezni.

A csontszénés palládium katalizátor jelenlétében el-

<sup>X</sup> A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinok infravörös szinképeiben  $1550\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$  között három sáv található. Ezek közül a  $>\text{C}=\text{N}-$  vegyértékrezgés sávja  $1625\text{--}1640\text{ cm}^{-1}$  között jelenik meg és sóképzéssel - a  $-\text{CH}=\text{N}- \rightarrow -\text{CH}=\text{NH}-$  szerkezetváltozásnak megfelelően -  $1650\text{--}1660\text{ cm}^{-1}$  közé tolódik el. Az  $1580\text{ cm}^{-1}$  és  $1600\text{ cm}^{-1}$  körül észlelhető két sáv kettőskötéssel konjugált aromás gyűrűrezgésektől származik /55/.



végzett hidrogénezés során a termék két mol hidrogént gyorsan és további egy molt lassabban vett fel, amikor a reakcióelegyből közel elméleti mennyiségű 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin /XXXIV/ mellett 2-/3-oxo-5-fenil-pentil-/6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolint /LX/ kaptam. Az utóbbi anyag szerkezetét szintézissel is igazoltam; a benzilidén-acetonból formaldehid-del és XXXIV tetrahidro-izo-kinolinnal elkészített LIIc Mannich-bázis katalitikus hidrogénezésénél LX-nal minden tulajdonságában megegyező terméket kaptam.

Amennyiben a savanyú közegben végzett katalitikus hidrogénezést két mol hidrogén felvétele után megszakítottam, úgy az oldat lúgosításakor a XXXIV tetrahidro-izo-kinolin mellett 1-benzil-9,10-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin-t /LXI/ nyertem, amelynek szerkezetét az anyag szintézisével, a XXIV dihidro-izo-kinolint a LXIV Mannich-bázis metojodidjával reakcióba hozva, igazoltam.

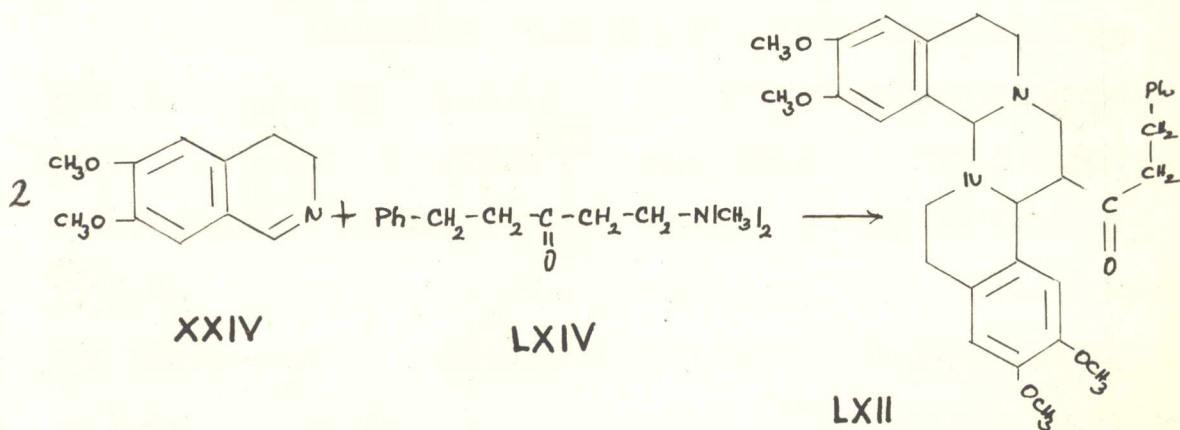
A három mol hidrogén felvétele és az ezzel nyert hasadási termékek /XXXIV és LX/ keletkezése mindkét feltételezett szerkezettel értelmezhető. Problematisabb viszont a LXI benzo/a/kinolizidint eredményező folyamat. Az ehhez vezető hidrogenolitikus hasadás látszólag csak az LVIII enol-betainból lehetséges, mert a benzo/a/kinolizin vázrész LIIa-ban nincs meg. Feltehető azonban, hogy az LIIa-ból sav hatására - az ilyen szerkezeti részt tartalmazó



vegyületek viselkedésének megfelelően - keletkező LIX immóniumsó hidrogénezés során legkönnyebben támadható pontja a sztiril-keton oldallánc  $>C=C<$  kötése és a tetrahydro-izo-kinolin vázrész 1' számú szénatomjához kapcsolódó  $>CH-CH<$  kötés, míg a molekula  $-CH=NH-$  csoportja - egyezésben az immóniumsókkal korábban tapasztaltakkal - viszonylag lassabban vesz fel hidrogént. Így a két hidrogénmolekula felvételével keletkező immóniumsó /1,2-dehidro-LX/ a reakcióelegy lúgosításakor a LXI benzo/a/kinolizinné alakulhat.

Az anyag bázisos közegben egy mol hidrogént fogyasztott, és a LXII, ill. LXIII szerkezetű termékek keletkezhettek. Minthogy az ultraibolya és infravörös szinképek, ill. az anyag kémiai tulajdonságai alapján ez esetben sem lehetett a feltételezett szerkezetek között egyértelműen dönteni, megkíséreltem LXII-t más úton szintetizálni. E célból a 6,7-dimetoxi-3,4-dihydro-izo-kinolint /XXIV/ a LXIV Mannich-bázissal acetonitriles oldatban reagáltattam, amikor is - 1,4-dipoláris cikloaddíciós folyamatban - kielégítő termeléssel, az egy mol hidrogén felvétele után kapott anyaggal minden tulajdonságában megegyező terméket nyertem.

Mivel a LXII-t eredményező hidrogénezési reakcióban a  $>C=C<$  kapcsolat telítésén kívül más szerkezetváltozással nem kell számolnunk, így a LXII anyag szintézise alapján a feltételezett szerkezetek közül az LIVa-t kell helyesnek tekintenünk.



Az LIVa szerkezetet támasztják alá az anyag magnáneses rezonancia szinképének adatai is. A szinképben 3 metoxi-csoport protonjainak abszorpciója  $6,13\tau$ , egy metoxi-csoportté  $6,31\tau$ , az  $>\text{N-CH-N}<$  kapcsolat protonjáié  $5,55\tau$ , míg négy - a metoxi-csoportokhoz orto helyzetű - proton abszorpciója  $3,25\tau$ ,  $3,37\tau$ ,  $3,43\tau$ ,  $3,53\tau$ -nál észlelhető. A sztiril-ke-ton oldalláncban a karbonil-csoport-hoz  $\beta$ -helyzetű szénatom-hoz kapcsolt proton abszorpcióját a  $2,6\tau$ -nál megjelenő öt - a fenil-gyűrű-höz kapcsolt - proton abszorpciója elfedi, míg az  $\alpha$ -helyzetű szénatom-hoz kapcsolt proton  $3,29\tau$ -nál jól megkülönböztethető. /A benzilidén-aceton megfelelő protonjai  $2,52\tau$ , ill.  $3,30\tau$ -nál abszorbeálódnak./

Az anyag infravörös szinképében tapasztalt érdekes jelenség értelmezéséhez abból indultam ki, hogy a XXXVI és LIVa vegyület ugyanazt a vázrendszert tartalmazza; a két anyag szerkezete között csupán a C-gyűrű-höz kapcsolt oldalláncban találunk eltérést. Ennek megfelelően



a két anyag szinképében észlelt különbség is a molekula oldalláncától, nevezetesen az utóbbi sztiril-ke-ton-csoport-jától származik. A kérdés vizsgálatához 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-ize-kinolinból /XXIV/ és alkalmasan helyettesített LII típusú Mannich-bázisokból - az LIIa előállításához hasonló módon - elkészítettem az LIVb-e vegyületeket és felvettem infravörös szinképüket kálium-bromid pasztillában, ill. kloroformos oldatban. A mérések eredményeit az 1. táblázat tartalmazza.

1. Táblázat. Az LIIa-e vegyületek infravörös szinképadatai.

	$\nu_{\text{KBr}} / \text{cm}^{-1} /$		$\nu_{\text{CHCl}_3} / \text{cm}^{-1} /$		"Bohlmann-sávok" /cm <sup>-1</sup> /
	C=O	C=C	C=O	C=C	
LIIa	1670	1600	1678,1645	1628,1605	2750
LIVb	1671	1600	1670,1640	- ,1600	2750
LIVc	1676	1600	1680,1650	1630,1608	2752,2775
LIVd	1678	1612	1677,1648	1625,1608	2750,2774
LIVe	1668	1600	1670,1640	1623,1600	2760,2780

A táblázat adataiból látható, hogy a kloroformos oldat szinképében a szilárd állapotban /kálium-bromid pasztillában/ felvetthez viszonyítva minden esetben további két sáv észlelhető. Ezenkívül a fenilcsoport helyettesítői a sávok helyzetét /és intenzitását/ gyakorlatilag nem befolyásolják; azaz e csoport elektronikus hatása nem játszik szerepet. A jelenséget végülis a szóbanforgó oldallánc két lehetséges konformációjának a karbonil-, ill. a C=C vegyértékrezgésekre gyakorolt hatásával tudtuk magyarázni.<sup>x</sup>

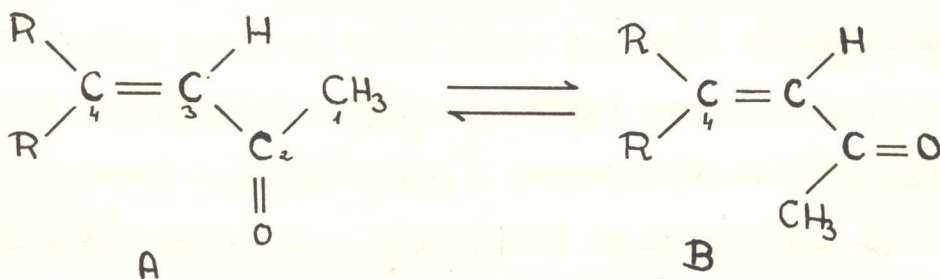
<sup>x</sup> Az  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonok két stabilis - a központi egyszeres kötésre /C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>/ vonatkozó cisz /A/ és transz /B/ konformációt vehetnek fel. Egyszerű esetben, a két konfor-



Eszerint szilárd állapotban e vegyületek oldallánca kizárólag a ciszkonformációjú, míg kloroformos oldatban, kisebb mértékben /kb. 30%/ a transzalak is megjelenik. Azaz az oldatban észlelt további két sáv a transzforma karbonil és C=C vegyértékrezgésétől származik.

A fenti eredmény tulajdonképpen várható is. A molekula C-gyűrűjének legvalószínűbb konformációjában /a székes-formában/ a nagy térigényű sztiril-keton-csoport feltehetően ekvatoriális térhelyzetet foglal el, és így a csoport C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> egyszeres kötésére vonatkoztatott transz-konformációban a karbonilcsoporthoz β-helyzetű szénatom helyettesítői interferálnak a C-gyűrű 6-tal jelzett metilén-csoportjának hidrogénjeivel.

máció közül energetikailag a ciszforma a kedvezményezett, mivel a transz-alakban az ábrán 4-es számmal jelölt szénatom helyettesítői interferálnak a metilcsoport hidrogénjeivel.



A két konformer infravörös szinképe is különbözik egymástól. A transzalak szinképében a karbonilcsoport vegyértékrezgésének intenzitása lényegesen felülmúlja a C=C vegyértékrezgését, és a két sáv helyzete közötti különbség nem haladja meg a 75 cm<sup>-1</sup> hullámszámot. Ha a molekula a cisz-alakot foglalja el, úgy az intenzitásviszonyok az előzővel ellentétesek, és a karbonilcsoport sávja a nagyobb, a C=C csoport sávja pedig a kisebb hullámhosszak irányába tolódik el, s a két különbsége általában eléri a 75 cm<sup>-1</sup> hullámszámot.

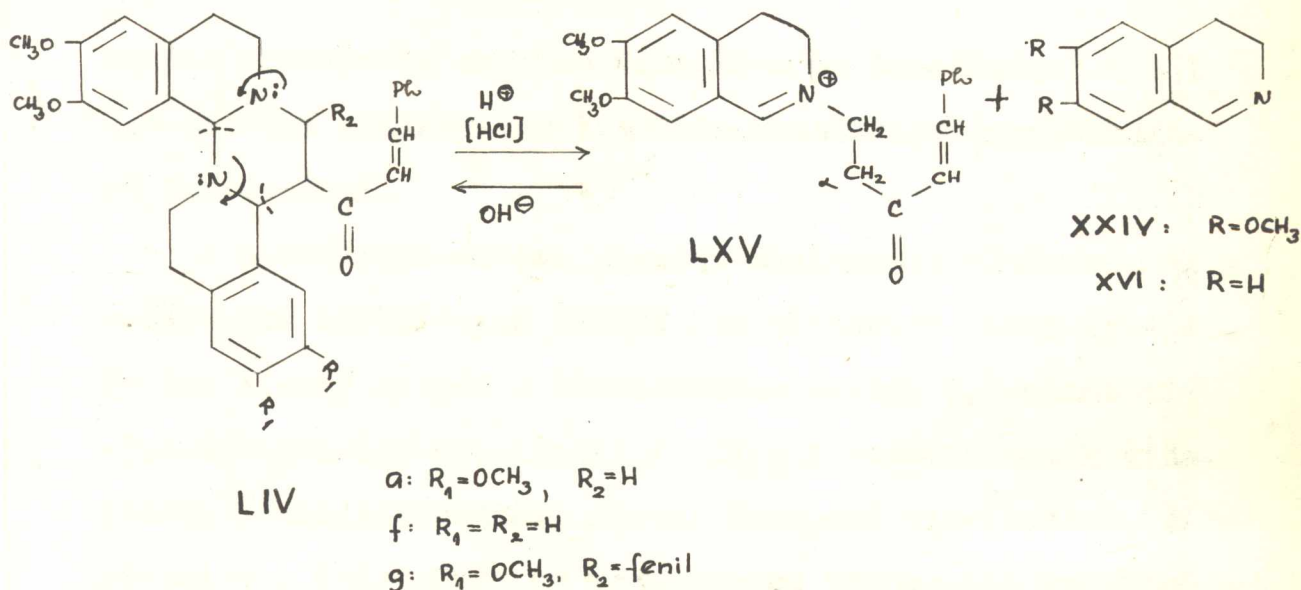
A fentiek alapján az infravörös szinkép segítségével számos analóg szerkezeti kérdést sikerült megoldani. Az eddigi vizsgálatok elsősorban a 4-es számú szénatom helyettesítőinek befolyására irányultak, és az ismertebb vegyületek közül a mezitiloxid, valamint a foron kizárólag cisz-konformernek bizonyult /67-71/.



A XXXVI-hoz hasonlóan, az LIVA-e vegyületek infravörös szinképében is kis intenzitású sávcsoportok észlelhetők  $2700-2800\text{ cm}^{-1}$  szinképtartományban, amelyek feltehetően a kinolizidinvázis vegyületeknél ismert Bohlmann-sávok megfelelői és a B/C gyűrűk transz kapcsolódására utalnak.

Igen érdekes és külön figyelmet érdemel a tárgyalt vegyülettípus, ill. legegyszerűbb képviselőjének, az LIVA bázisnak viselkedése savval. E bázis sósavas kezelése után kapott oldatból ugyanis egységes anyagot lehetett elkülöníteni, amelynek már sárga színe is arra utalt, hogy a sav hatására létrejött vegyület immóniumsó.

Az immóniumsó LXV képlettel jelölt szerkezetére az első támpontot az adta, hogy a sósavas anyalúgból a kiindulási bázis mólszámával egyező mennyiségű 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint /XXIV/ is elkülönítettem. Az immóniumsó tehát az LIVA bázis hasadási terméke, s jellegének megfelelően kálium-cianiddal pseudocianidot ad, amely savval - összhangban a pseudocianidok viselkedésével - visszaalakul a kiindulási immóniumsóvá. Szerkezetét egyértelműen igazolja, hogy katalitikus hidrogénezésénél két mol hidrogén felvétele után, az előzőekben már szintetizált LX tetrahidro-izo-kinolin származék keletkezik belőle.



A LXV immóniumsót összehasonlítva az 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakció nem izolálható közbelső termékével /LIII/, szembetűnő, hogy az utóbbi tulajdonképpen az előzőnek, a karbonilcsoport melletti szénatomon deprotonált formája. Ebből következtethető volt, hogy az immóniumsót dipolarofil-rendszerrel összehozva, bázisos közegben a dipoláris cikloaddíciós reakció itt is lejátsszódik.

A vizsgálatok feltételezésünket mindenben igazolták. A LXV kvaterner sót alkoholos vagy vizes közegben ekvivalens mennyiségű XXIV, ill. XVI izo-kinolin sósavas sójával összehozva, majd az oldatot nátrium-karbonáttal lúgosítva, nagyon gyors folyamatban és jó termeléssel az LIVa, ill. LIVf bázisokat kaptuk.

A LXV → LIV reakció tulajdonképpen az 1,4-dipólusok eddig ismeretlen képződési módját is jelenti. A Huisgen és Herbig által tárgyalt példákban és az általunk vizsgált esetekben is az 1,4-dipólusok mindig két komponens addíciós reakciójában keletkeztek. A LXV immó-



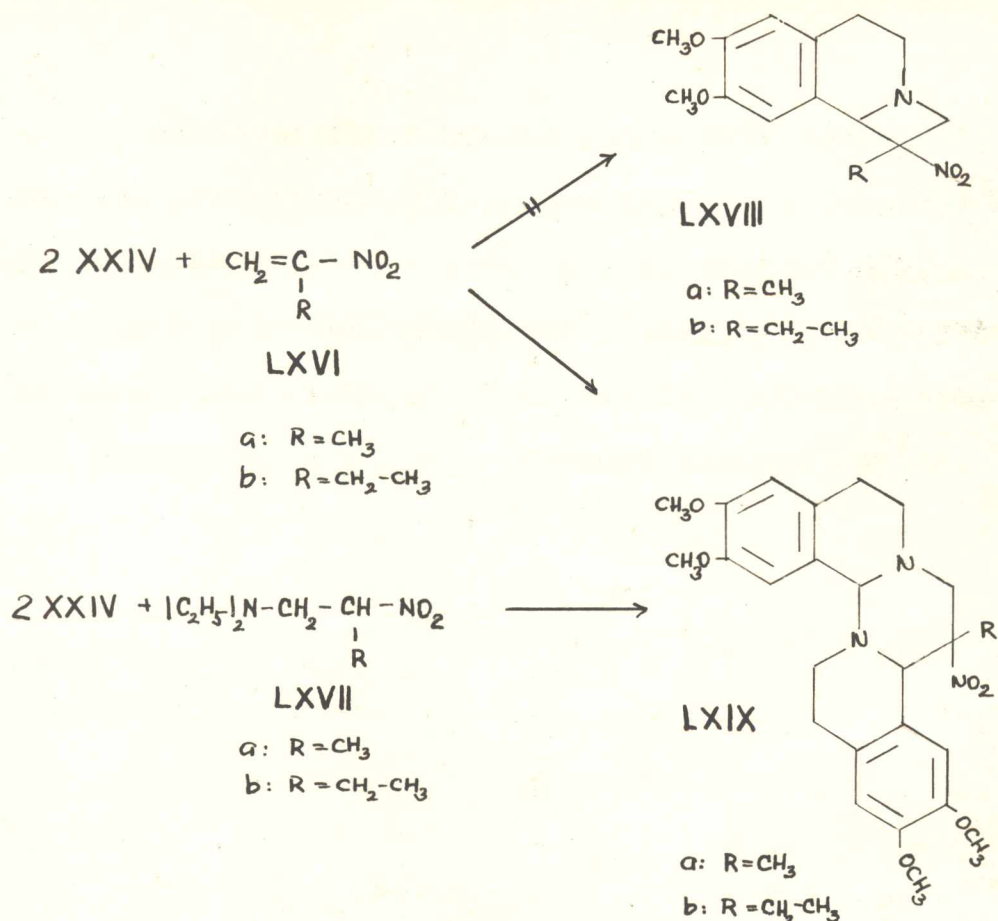
niumsó szerkezete azonban önmagában is lehetőséget nyújt 1,4-dipólus kialakulására, bázis katalizált deprotonálási folyamattal.

A benzilidén-aceton Mannich-bázisaitól eltérően, csak erélyesebb körülmények között /az alkoholos oldat fp.-ján, 24 óra alatt/ reagál a dibenzilidén-aceton 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinnal /XXIV/. A reakciótermék vizsgálata - analízisadatai, savval szembeni viselkedése, ultraibolya-, infravörös és mágneses rezonancia szinképe - viszont arra utalt, hogy még ilyen reakciófeltételek mellett is 1,4-dipoláris cikloaddíciós folyamat játszódott le és az LIVg szerkezetű vegyület keletkezett.

D./ A 6,7-DIMETOXI-3,4-DIHDRO-IZO-KINOLIN REAKCIÓJA  
NITRO-OLEFINEKKEL és NITRO-PARAFFINOKBÓL LEVEZETHETŐ  
MANNICH-BÁZISOKKAL.

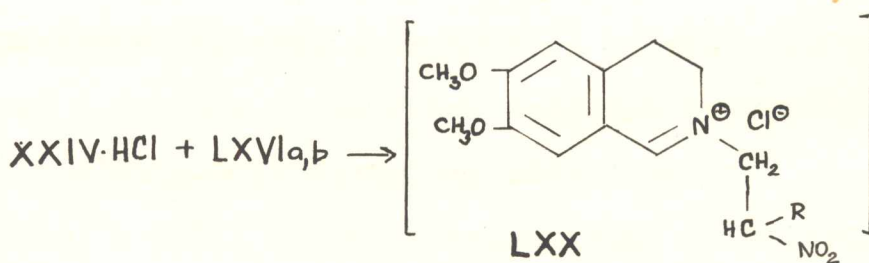
A nitro-etilén származékok /LXVIa,b/ és a nitro-paraffinokból levezethető Mannich-bázisok /LXVIIa,b/ kiválasztása az 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakciók vizsgálatához két oldalról is előnyösnek látszott. Egyrészt a nitro-etilének - az  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonoknál erősebben poláris voltak miatt - varhatóan gyorsabban fognak addicionálódni a dihidro-izo-kinolin nitrogénatomjára s, minthogy feltevésünk szerint az addíciós lépést, a folyamat kis aktiválási energiaszükségletének megfelelően, gyorsabb 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakció követi, az egész folyamat is gyorsabb lesz. Másrésztől ez esetben az 1,4-dipólus jellegű közbenső termék esetleges protonfelvételével kialakuló immóniumsó molekulán belüli gyűrűzárása a közismerten kevésbé stabilis négy tagú gyűrűt tartalmazó vegyületekhez vezetne /LXVIII/, s így - a karbonilcsoport melletti szénatomon helyettesített  $\alpha, \beta$ -telítetlen ketonok /XXIIIb,c/ reakciójától eltérően - a sztérikus gátlás ellenére is a LXIX szerkezetű, 1,4-dipoláris cikloaddíciós termékek keletkeznek.





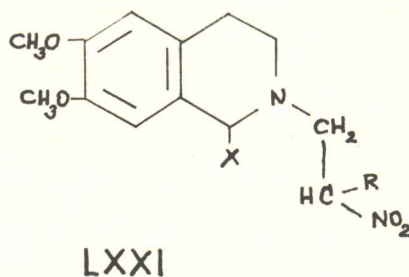
A vizsgálatok feltételezésemet mindenben igazolták. A nitro-olefineket /LXVIa,b/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinnal /XXIV/ alkoholos oldatban összekeverve, gyorsan végbemenő folyamatban - az analízis- és szinképadatok szerint - a LXIXa,b szerkezetű anyagokat kaptam. Éteres oldatban robbanásszerű hevességgel játszódott le a reakció, és itt is a LXIXa,b vegyületek keletkeztek. A reakció hevessé válása azzal értelmezhető, hogy, míg alkoholos oldatban a folyamat első lépésben keletkező addíciós termék alkohol molekulát felvéve pseudobázisos éterként viszonylagos stabilitásra tehet szert, addig éteres oldatban egyetlen lehetőség marad csak: a dipoláris cikloaddíciós reakció, ami viszont rendkívül gyors.

A nitro-olefinek reakcióját a XXIV izo-kinolinnal megvizsgáltam savanyú közegben is. Itt a folyamat csak az immóniumsó keletkezéséig halad, amelyet a könnyen kezelhető pseudocianidjaként /LXXIa,b/ azonosítottam. Az immóniumsó /LXXa,b/ vizes oldatát nátrium-karbonáttal lúgosítva, a LXXIc,d pseudobázisokat kaptam.



a:  $\text{R} = \text{CH}_3$   
b:  $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$

+  $\text{CN}^-$ ,  $\text{OH}^-$



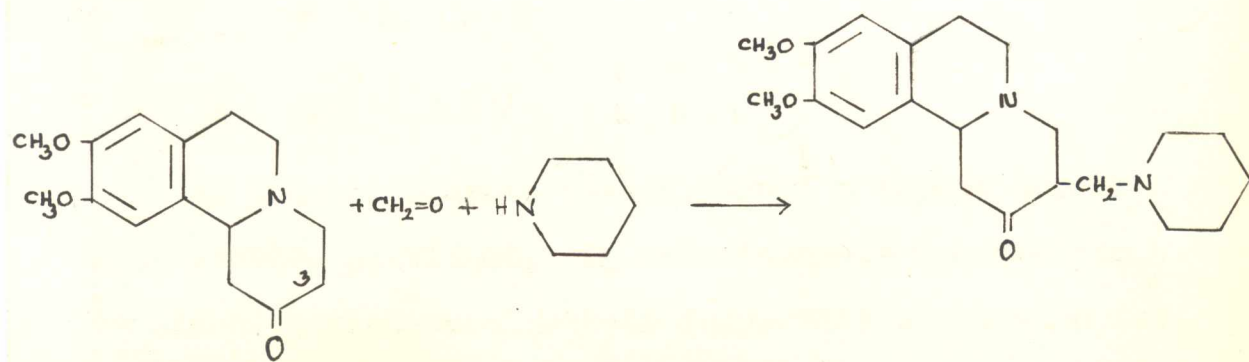
a:  $\text{X} = \text{CN}$ ,  $\text{R} = \text{CH}_3$   
b:  $\text{X} = \text{CN}$ ,  $\text{R} = \text{CH}_2\text{---CH}_3$   
c:  $\text{X} = \text{OH}$ ,  $\text{R} = \text{CH}_3$   
d:  $\text{X} = \text{OH}$ ,  $\text{R} = \text{CH}_2\text{---CH}_3$



II. A 3,4-DIhidro-izo-kinolinok reakciói alkil-amino-  
-metil helyettesítőt tartalmazó  $\alpha, \beta$ -telítetlen keto-  
nokkal.

Egyrészt várhatóan értékes fiziológiai hatású anyagok előállítása céljából, másrészt bonyolultabb heterociklusok szintéziséhez felhasználható reakcióképes vegyületek hozzáférhetővé tételének reményében a 2-oxo-benzo/a/kinolizidineket formaldehiddel és másodrendű aminokkal hoztam össze - azaz Mannich-reakciót akartam kiváltani. Vizsgálataimhoz a könnyen elkészíthető és a karbonilcsoport melletti szénatomokon helyettesítőt nem tartalmazó - tehát a szóbanforgó folyamat szempontjából legkevésbé gátolt - LXXII ketont választottam.

Sajnos, a LXXII keton formaldehiddel és piperidinnel a Mannich-reakciókban általában alkalmazott feltételek mellett vagy nem reagált, vagy csak gyenge termeléssel - pontosabban kis konverzióban - szolgáltatotta a kívánt, LXXIIIb szerkezetű Mannich-bázist. A termelés növelése céljából növeltem a reakcióidőt is, de ez sem vezetett eredményre, mert az érzékeny bázis bomlást szenvedett, és a termelés tovább csökkent.

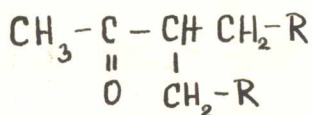


LXXII

LXXIIIb

Számos hasonló jellegű próbálkozás után a LXXIII típusú vegyületeket más úton kívántam szintetizálni; mégpedig oly módon, hogy a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint /XXIV/ alkalmasan helyettesített  $\alpha, \beta$ -telítetlen  $\alpha$ -amino-metil-ketonokkal /LXXIVa,b/ reagáltatom és így az alkilcsoportokkal helyettesített benzo/a/kinolizidinek analógiájára - egy lépésben és jó termeléssel jutok el hozzájuk. A reakciókban azonban a célvegyületek helyett egészen más szerkezetű anyag keletkezett - mégpedig az  $\alpha, \beta$ -telítetlen  $\alpha$ -amino-metil-keton komponens aminocsoportjának minőségétől függetlenül mindig ugyanaz -, és ez kémiai szempontból annyira érdekes volt, hogy létrejöttének és szerkezetének felderítése feltétlenül alaposabb vizsgálatot érdemelt.

A termék analízisadatai és molekulasúlya megintcsak arra utalt, hogy két molekula izo-kinolin származék és egy molekula LXXIV típusú Mannich-bázis reagált egymással a dialkil-aminrész egyidejű eltávozása közben. Ugyanezt a terméket kaptam akkor is, ha a XXIV izo-kinolint a LXXVa,b Mannich-bázisokkal vittem reakcióba.



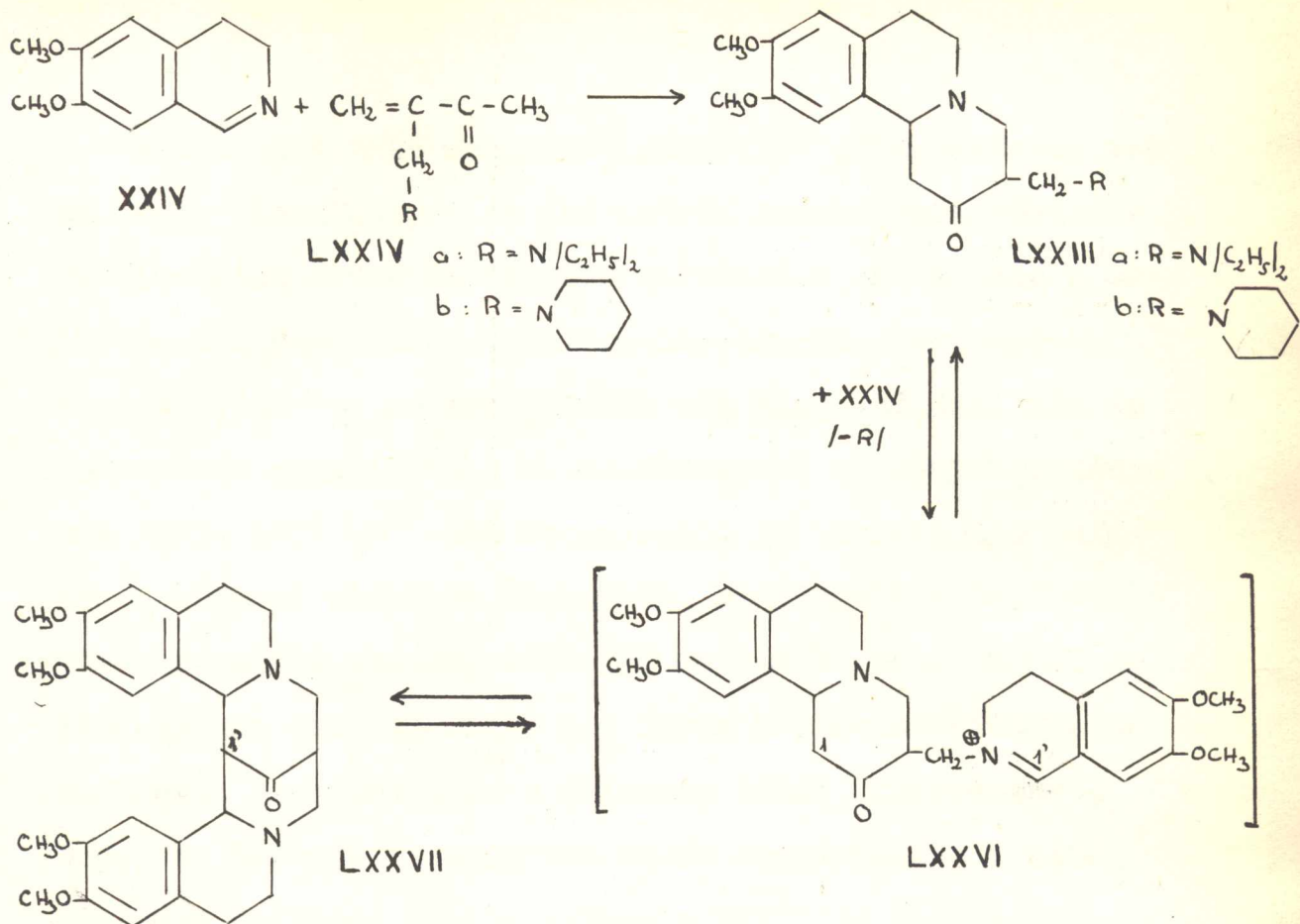
LXXV

a:  $\text{R} = \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

b:  $\text{R} = \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array}$

Az érdekes reakció vizsgálatánál a kapott termék szerkezetére LXXVII-et, míg keletkezésére vonatkozóan az alábbi képletsorral vázolt folyamatot tétéleztem fel.

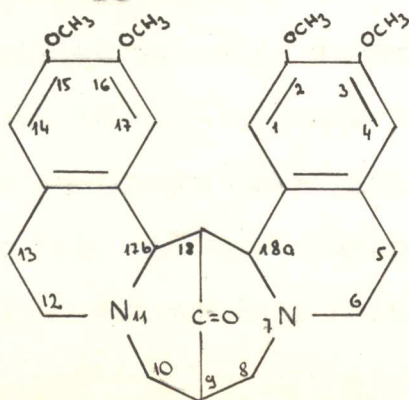




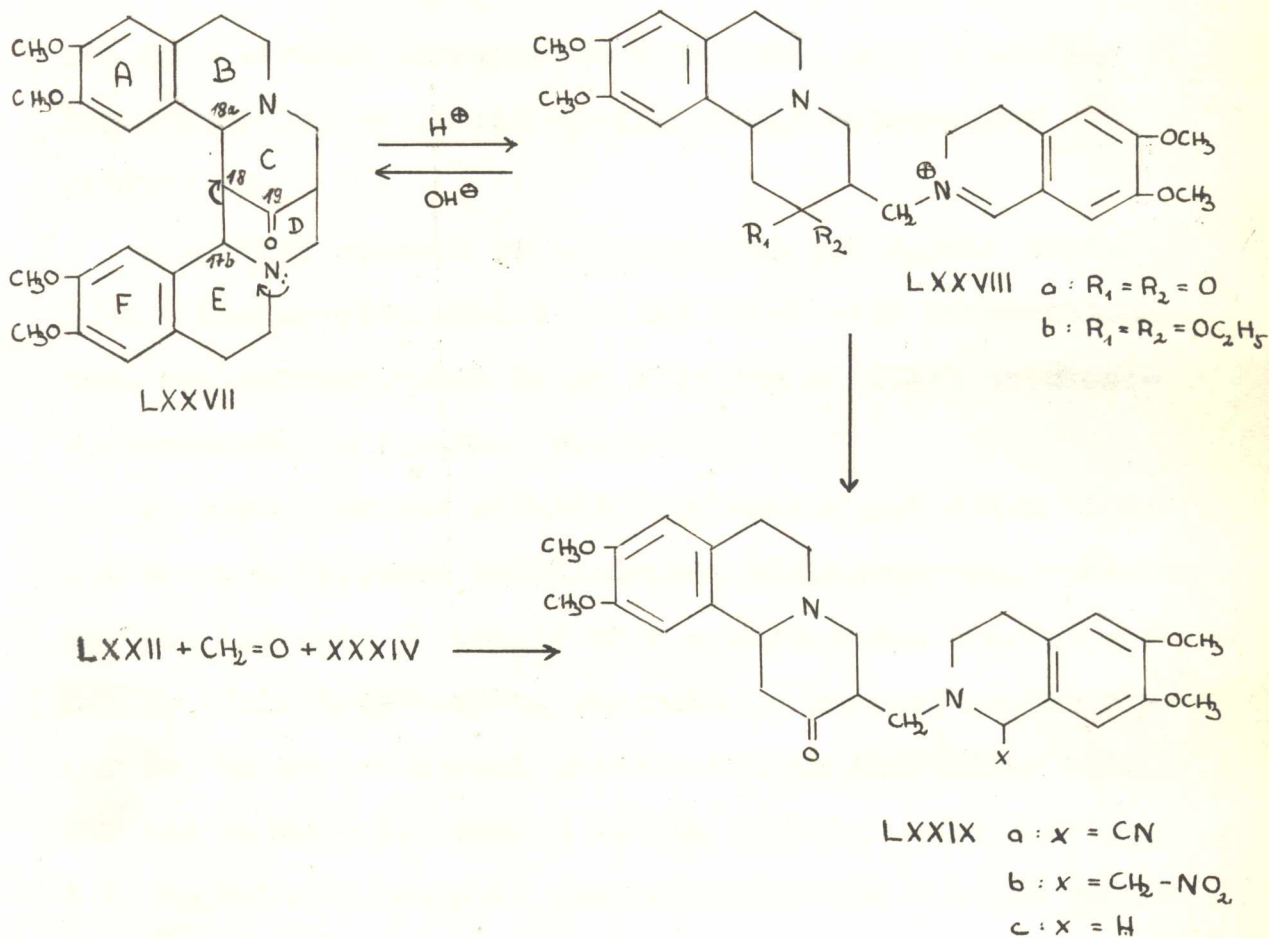
A folyamat első lépése tehát az izo-kinolin származék és a telítetlen keton között lejátszódó addíció, majd ezt követő gyűrűzárás, amelynek eredményeként a LXXIII szerkezetű Mannich-bázis keletkezik. Ez utóbbi azonban, a reakcióelegyben még jelenlévő izo-kinolin bázissal egyensúlyi reakcióban "átaminálódik" /LXXIII → LXXVI/. A képződött kvaterner vegyületnek /LXXVI/ C-1' atomja azután a karbonilcsoport melletti szénatom irányában támad /az imóniumsók és ketonok között átlagosan tapasztalható reakciók analógiájára/, amikoris újabb hattagú gyűrű épül ki, s egyuttal a második lépésben szereplő egyensúly a felső nyíl irányában tolódik el.

A feltételezett szerkezet /LXXVII/<sup>X</sup> jó egyezésben van az anyag ultraibolya- és infravörös szinképének adataival; az alkoholos oldatban felvett ultribolya szinképben a molekula két dimetoxi-tetrahidro-izo-kinolin vázrészének abszorpciója 284 nm-nél jelenik meg /log  $\epsilon$  = 3,86/, míg az infravörös szinképben a karbonilcsoport vegyértékrezgésének sávja 1698 cm<sup>-1</sup>-nél észlelhető. Az ultraibolya szinképet sósavas oldatban vizsgálva, megjelenik a protonált  $>\text{C}=\text{N}^{\oplus}<$  kromofór abszorpciója 370 nm körüli maximummal, és intenzitása molekulánként egy ilyen kapcsolat kialakulására utal /log  $\epsilon$  = 3,95/. A jelenség azzal magyarázható, hogy sav hatására a molekula egyik benzo/a/kinolizidin vázrésze felhasad és a vegyület a LXXVIIIa szerkezetű immóniumsóvá alakul át.

<sup>X</sup> A vegyület a 6H,8H-izo-kino/1',2'-4,5//1,5/-diazocino/2,1-a/ izo-kinolin vázat tartalmazza és így a 9,18-oxo-metano/-2,3,15,16-tetrametoxi-5,9,10,12,13,17b,18,18a-oktahidro-6H,8H-izo-kino/1',2'-4,5//1,5/-diazocino/2,1-a/-izo-kinolin nevet kapja.







A LXXVIIIa immóniumsót eredményező gyűrűfelnyílás tulajdonképpen várható. A LXXVII szerkezetben a benzo/a/kinolizidin vázrészek /pl. A-B-C gyűrűk/ C-18 atomjához kapcsolódó helyettesítők térigénye olyan nagy, hogy ez esetben már - a benzo/a/kinolizidineknél mondottaknak megfelelően - a "gyűrű-lánc egyensúly" az utóbbi oldalára van eltolva.

A gyűrűfelnyílást igazolja az anyag alkoholos oldatban elkészített sósavas sójának infravörös szinképvizsgálata is; a protonált  $>C=N^+$  kapcsolat vegyértékrezgésének sávja  $1655\text{ cm}^{-1}$ -nél jelenik meg. Érdekes, hogy karbonil vegyértékrezgés a szinképben nem találha-

tó, és a további vizsgálatok igazolták, hogy a sósavas só képzésekor az immóniumsó dietilketálja keletkezett /LXXVIIIb/.

A LXXVIII sósavas só - immóniumsó jellegének megfelelően - kálium-cianiddal a LXXIXa szerkezetű pseudocianidot, míg nitrometánnal lúgos közegben a LXXIXb szerkezetű kondenzációs terméket adta.

Az anyag sósavas oldatát csontszenes palládium katalizátor segítségével katalitikusan hidrogéneztem, amikor is egy mol hidrogén felvétele után - feltevésem szerint - a LXXIXc bázis keletkezett. Ugyanezt az anyagot kaptam akkor is, ha az immóniumsó dietilketálját /LXXVIIIb/ vetettem alá hidrogénezésnek. A LXXIXc vegyület tulajdonképpen a LXXVI Mannich-bázissal azonos szerkezetű - a két vegyület között különbség csak az aminrészben található. Így a LXXIXc anyag - Mannich-bázis szerkezetének megfelelően - oxálsavval melegítve elbomlott, és a bomlástermékek közül sikerült a molekula oldalláncából származó 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-ize-kinolint /XXXIV/ közel elméleti mennyiségben kinyernünk. A hasadás másik termékét /3-metilén-LXXII/ nem lehetett elkülöníteni, mert az alkalmazott erélyes reakciókörülmények között további átalakulást szenved.

Végül a hidrogénezésnél kapott bázis /LXXIXc/ szerkezetét megkíséreltem szintézis útján is igazolni. A LXXII ketont formaldehiddal és 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-ize-kinolinnal /XXXIV/ - a LXXIIIb előállításánál alkal-



mazott reakciókörülményekkel megegyező módon - összehozva, a LXXIXc vegyülettel minden tulajdonságában azonos terméket kaptam.

Míg a feltételezett LXXVII szerkezetet az anyag színképadatai, sav hatására lejátszódó és a LXXVIIIa, ill. LXXVIIIb immóniumsót eredményező gyűrűfelnnyílása, az utóbbi átalakítása a LXXIXa-c vegyületekké, valamint a LXXIXc bázis szintézise egyértelműen igazolja, kérdéses maradt a vegyület keletkezésére javasolt XXIV — LXXVII reakciósor. Ennek vizsgálatára megkíséreltük a folyamat közti termékének feltételezett LXXIIIb Mannich-bázist 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinnal /XXIV/ összehozva a feltételezett átainálási és az ezt követő gyűrűzárási lépést reprodukálni. Vizsgálataink mindenben igazolták fenti elképzelésünket, mert a fejezet elején leírt módon előállított LXXIIIb anyag és XXIV izo-kinolin reakciójából ki-elégítő termeléssel a LXXVII vegyülettel minden tekintetben azonos terméket kaptunk.

Mint hogy a folyamat első része analóg az alaposan kivizsgált, benzo/a/kinolizidineket eredményező cikloaddíciós reakcióval, és a további része a közti termékek között külön is kiváltható, így a LXXVII vegyület keletkezésére a korábban feltételezett reakciósort kell elfogadnunk.

Amikor a gyűrűfelnnyílás folytán keletkezett LXXVIII immóniumsót - a XXIV → LXXVII folyamat utolsó lépéséhez hasonlóan - megkíséreltem lúgos közegben gyűrűvé zárni, érdekes jelenséget tapasztaltam. Az immóniumsó vizes ol-

datát kálium-karbonát, vagy kálium-hidroxid oldattal  $\text{pH}=8,5$ -ig lúgosítva gyors reakcióban és közel elméleti mennyiségben a vért LXXVII anyagot nyertem. Ha azonban a lúgosítást nátrium-karbonát oldattal csak  $\text{pH}=7,5$ -ig végeztem, úgy a folyamat nagyon lassú volt és a kapott anyag sem bizonyult azonosnak LXXVII-tel. A két vegyület megkülönböztetésére a továbbiakban az előzőt LXXVIIa-val, míg az utóbbit LXXVIIb-vel jelölöm.

A LXXVIIb vegyület analízise és molekulásúlya alapján LXXVIIa izomerjének bizonyult. A két anyag ultraibolya és infravörös szinképe is nagyon hasonló egymáshoz. Lényeges eltérést a két vegyület között csak a savval szembeni viselkedésükben találtam. Míg LXXVIIa savval rendkívül gyorsan a már tárgyalt LXXVIIIa szerkezetű immóniumsóvá nyílik fel - amely vizes oldatból nem kristályosítható ki -, addig LXXVIIb-t vizes sósavval kezelve, a bázis gyors oldódása után, az oldatból kristályosodó anyag immóniumsó tulajdonságokat nem mutatott; kálium-cianiddal például nem képezett LXXIXa szerkezetű pseudocianidot, hanem a kiindulási bázissá /LXXVIIb/ alakult vissza. Mindebből azt a következtetést kellett levonnom, hogy a LXXVIIb vegyületnél a sósavas só képzését a fentiek szerint végezve, az immóniumsóhoz vezető gyűrűfelnyílás /LXXVII  $\rightarrow$  LXXVIIIa/ nem játszódott le; azaz a gyűrűs forma sósavas sója keletkezett.

Érdekes eredményt hozott a LXXVIIb-ből képezett sósavas só infravörös szinképének vizsgálata is. A szinképben



sem az immóniumsóra utaló protonált  $>C=N<$  vegyértékrezgés, sem karbonil-vegyértékrezgés nem található, míg a magasabb hullámhosszaknál két, hidroxilcsoportoktól származó sáv észlelhető. Tehát a sóképzés során - egyezésben az analiziseredményekkel - a gyűrűs alak sósavas sójának keton-hidrátját /LXXVII.2HCl, "19- C/OH/2"/ kaptam.

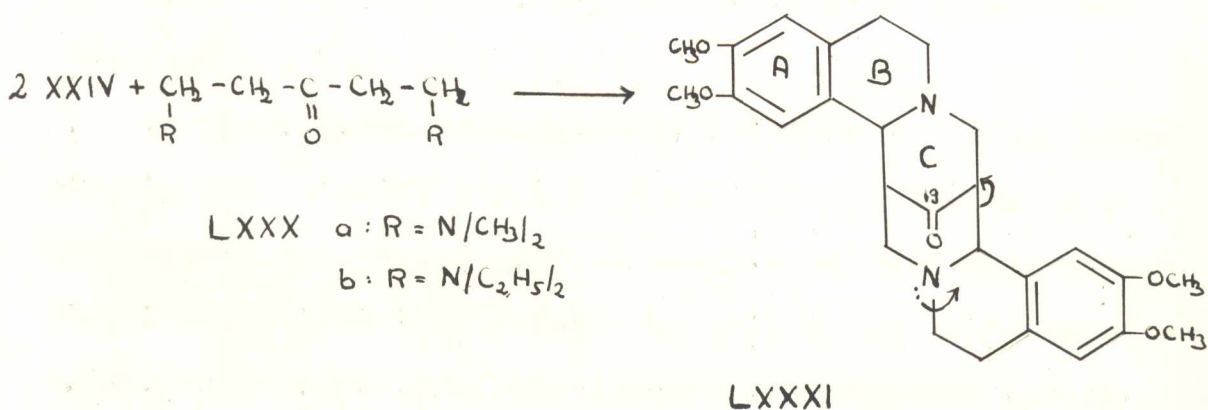
A LXXVIIb-ből kapott sósavas sót vizes vagy alkoholos oldatban melegítve, a gyűrűfelnyílás itt is végbemegy, és a LXXVIIIa, ill. LXXVIIIb immóniumsó keletkezik, s így a két vegyület /LXXVIIa és b/ az immóniumsón keresztül kölcsönösen átalakítható egymásba. Minthogy az immóniumsó képződése csak a C-18 atom helyettesítőit érinti, a két termék nyilvánvalóan csakis az ehhez kapcsolódó aszimmetriacentrumok /C-18a és C-17b/ konfigurációjában különbözhet; azaz a két vegyület sztereoisoméria viszonyában áll egymással. A rendelkezésre álló kísérleti anyag azonban még nem elegendő a termékek pontos térszerkezetének felderítéséhez.

A két anyag képződési módja ugyanabból az immóniumsóból kielégítően értelmezhető. A LXXVIIb vegyület savval szembeni nagyobb állandósága arra mutat, hogy benne a két benzo/a/kinolizidin váz /A-B-C és F-E-D gyűrűk/ C-18 atomja körül a szterikus feszültség kisebb, mint LXXVIIa-ban, tehát a két vegyület közül a LXXVIIb-vel jelzett a termodinamikailag stabilisabb képződmény. Enyhén lúgos közegben, ahol a gyűrűzárási reakció viszonylag lassú, a termodinamikailag kedvezményezett termék

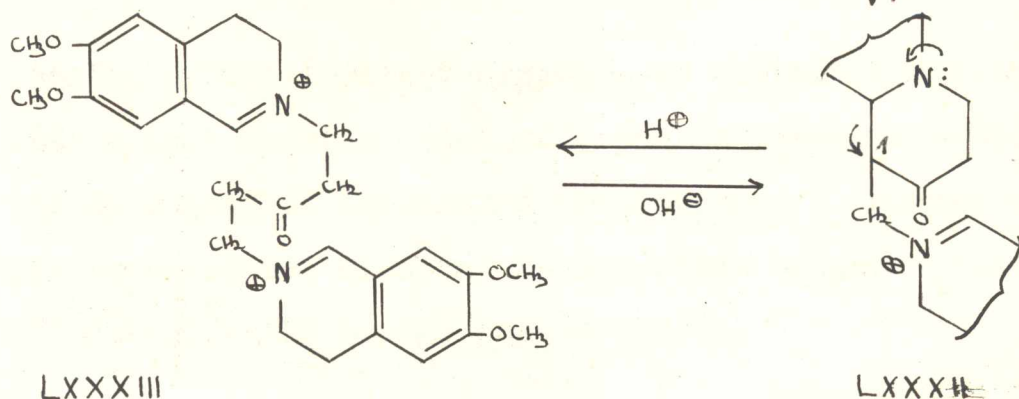
keletkezik. Viszont a légkoncentrációt növelve, a gyűrűzárási reakció sebessége erősen nő, és a már gyűrűvé zárt termék, minthogy a reakcióelegyből azonnal kiválik, nem alakulhat át a termodinamikailag stabilisabb izomerre.

A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin /XXIV/ reakcióját megvizsgáltam LXXK típusú Mannich-bázisokkal is. A komponenseket alkoholos oldatban összehozva, ez esetben is két molekula izo-kinolin reagált egy molekula Mannich-bázissal - az aminrész egyidejű kihasadása közben. A reakciókból egyetlen anyagot kaptunk, amelynek analízisadatai, molekulasúlya, ultraibolya és infravörös szinképe csak a LXXXI szerkezettel magyarázható. A vegyületet 9,18-/oxo-metano/-2,3,11,12-tetrametoxi-5,9,9a,14,15,17,18,18a-oktahidro-6H,8H-izo-kino/1',2'-6,5/1,5/-diazocino/2,1-a/izo-kinolinnak nevezhetjük.

A folyamat nyilvánvalóan az előzőekben tárgyalt - a LXXVII-hez vezető reakcióval analóg - módon játszódik le.







Ugyancsak a LXXXI szerkezetű vegyület keletkezik a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin /XXIV/ és az 1-metil-4-piperidon meto-jodidjának reakciójában is.

A LXXXI vegyület ultraibolya szinképét savanyú oldatban vizsgálva szobahőmérsékleten gyűrűfelnyílást nem tapasztaltam. Vizes oldatban sósavas söt képezve itt is a gyűrűs-forma sósavas sójának keton-hidrátját /LXXXI 2HCl, "19- $\text{>C/OH/}_2$ "/ kaptam. A sósavas oldatot  $70^\circ\text{C}$ -ra felmelegítve, a szinképben már megjelenik a protonált  $\text{>C=N}^+\text{<}$  kromoforra jellemző sávrendszer 360 nm körüli maximummal, és intenzitása molekulánként egynél több ilyen csoport jelenlétére utal /log  $\epsilon=4,16$ /.

Az ultraibolya szinképben észlelteket azzal magyarázhatjuk, hogy a LXXXI vegyület egyik benzo/a/kinolizidín vázrészének /pl. A-B-C gyűrűk/ felnyílása után keletkezett LXXXII szerkezetű immóniumsó - az 1-es számú helyzetben helyettesített benzo/a/kinolizidíneknél tapasztaltaknak megfelelően - további, a LXXXIII típusú bisz-immóniumsóhoz

vezető, gyűrűfelnyílást szenved. Az ultraibolya szinkép szerint a fent megadott hőmérsékleten az utóbbi egyensúly kb. 44%-ig a LXXXIII immóniumosó oldalán van. A savanyú oldatot nátrium-karbonát oldattal meglúgosítva teljes mértékben a kiindulási LXXXI bázist kaptam vissza.



III. A 2-OXO-BENZO/a/KINOLIZIDIN SZÁRMAZÉKOK KARBONIL-  
CSOFORTJA ACETÁL-, III. HIDRÁTKÉPZÉSI KÉSZSÉGÉNEK ÉS  
A VEGYÜLETEK INFRAVÖRÖS SZINKÉPÉNEK VIZSGÁLATA.

A./ A 2-OXO-BENZO/a/KINOLIZIDIN SZÁRMAZÉKOK KARBONIL-  
CSOFORTJA ACETÁL-, III. HIDRÁTKÉPZÉSI HAJLAMÁNAK VIZS-  
GÁLATA.

Az előző fejezetben már utaltam arra, hogy néhány benzo/a/kinolizidin vázas keton-gyűrűjének immóniumsóvá történő felnyílásával egyidőben, vagy gyűrűfelnyílás nélkül - meglepő módon igen könnyen képez hidrátot vagy acetált savanyú oldatban. A LXXVIIa szerkezetű bázisból például alkoholos közegben száraz sósavgázzal az immóniumsó dietilketálja különíthető el, míg a LXXVIIb és LXXXI bázisokat vizes sósavoldattal kezelve, a sósavas sók keton-hidrátjai keletkeznek.

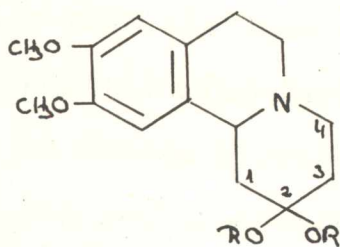
Mint hogy az említett esetekben a könnyű ketál-, III. keton-hidrát képzési hajlam feltehetően a bonyolult felépítésű molekulák 2-oxo-benzo/a/kinolizidin még pontosabban a 4-piperidon<sup>X</sup>/ vázrészétől ered, megvizsgáltam a 2-oxo-benzo/a/kinolizidinek sósavas sóinak szerkezetét.

<sup>X</sup> Könnyű ketál képződést az 1-alkil- és 1-aralkil-4-piperidonoknál több esetben is megfigyeltek /72-76/. Brookes és Walker megállapította, hogy a gyűrűn helyettesítőt nem tartalmazó 4-piperidonok ketáljai viszonylag állandó vegyületek. Elbontásukhoz 3 N sósavval történő forralás vagy 50%-os nátrium-hidroxidos kezelés szükséges.

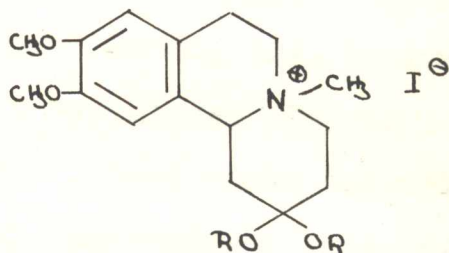
Lényegesen kevesebb stabilis keton-hidrátot ismerünk. Keton-hidrát például a House és munkatársai által vizsgált 3-metil-3-azabicyklo[3,2,1]oktanon-/8/ meto-jodidja és p-toluol-szulfonsavas sója /77/.

E vegyületek könnyű acetál-, III. hidrátképzési hajlamára kielégítő magyarázatot egyelőre nem ismerünk.

A 9.10-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /LXXII/ alkoholos oldatába száraz sósavgázt vezetve, azonnal fehér kristályos anyag vált ki, amely analízisadatai és infravörös szinképe alapján dietilketálnak /LXXXIVa.HCl/ bizonyult. A sósavas só vizes oldatát 5%-os nátrium-karbonáttal meglúgosítva, a "ketál bázist" /LXXXIVa/ kaptuk. Ez utóbbit benzolos oldatban metil-jodiddal összehozva a meto-jodid dietilketálja /LXXXVa/ keletkezett. Amennyiben a LXXII keton sósavas sójának készítését vizes oldatban végeztem, úgy az oldatból a LXXXIVb.HCl szerkezetű keton-hidrát kristályosodott ki, amelynek vizes oldatát meglúgosítva, az eredeti bázist /LXXII/ kaptam vissza.



LXXXIV a: R = CH<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>  
b: R = H



LXXXV a: R = CH<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>  
b: R = H

A LXXII ketont metil-jodiddal összehozva, alkoholos oldatban a kvaterner só ketálja /LXXXVa/, míg aceton-víz elegyében a kvaterner só keton-hidrátja /LXXXVb/ keletkezett.

A benzo/a/kinolizidin váz 4-es számú szénatomján he-



lyettesített bázisok /XLIVa-f/ az előzőhöz hasonlóan viselkednek sósavval. A sósavas só készítését alkoholos oldatban végezve, itt is a só ketálja /XLVa-f,  $R_1 = C_2H_5$ / keletkezett /amelyből lúg hatására a "ketál bázis" felszabadítható/, míg vizes oldatból a sósavas só keton-hidrátjának /XLVa-f,  $R_1 = H$ / és a keto-formának /XLIVa-f. HCl/ kb. 2:1 arányú keveréke kristályosodik ki. Ez utóbbi arányt a helyettesítők minősége gyakorlatilag nem befolyásolja.

A szóbanforgó gyűrűrendszer 1-es számú helyzetében metil-, benzil-,  $\alpha$ -furilcsoportokat /XXI,  $R_2 = H$ ,  $R_1 = CH_3$ , benzil,  $\alpha$ -furil/, ill. a 3-as számú helyzetében metil-, etil-, Ir.izo-butyl-, benzilcsoportokat tartalmazó vegyületeknél /XXI,  $R_1 = H$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $C_2H_5$ , Ir.izo-butyl, benzil/ a fent alkalmazott körülmények között ketál, ill. keton-hidrát képződést nem észleltem. E vegyületek sósavas sói kizárólag a keto-formában léteznek. A 3-as számú helyzetben fenilcsoporttal helyettesített származéknál /XXI,  $R = H$ ,  $R = \text{fenil}$ / azonban, a sósavas só képzését vizes oldatban végezve, ismét a keton-hidrát és a keto-forma keverékét /kb. 4:1/ kaptam.

A tárgyalt vizsgálatokból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a karbonilcsoport melletti szénatomokon helyettesítőt nem tartalmazó 2-oxo-benzo/a/kinolizidin származékok sósavas sói alkoholból elkészítve ketálként, míg vizes oldatból elkészítve elsősorban keton-hidrátként keletkeznek. A keton-hidrát képzési hajlam, ill. a keton-

-hidrát stabilitása, ha a 4-es számú szénatomon sincs helyettesítő, olyan nagy, hogy ez esetben a keto-alak jelenlétét egyáltalán nem lehetett kimutatni.

A vizsgált vegyületek infravörös szinképadatait a 2. táblázat tartalmazza.

2. Táblázat. A 2-oxo-benzo/a/kinolizidin származékok sósavas sójának infravörös szinképadatai.

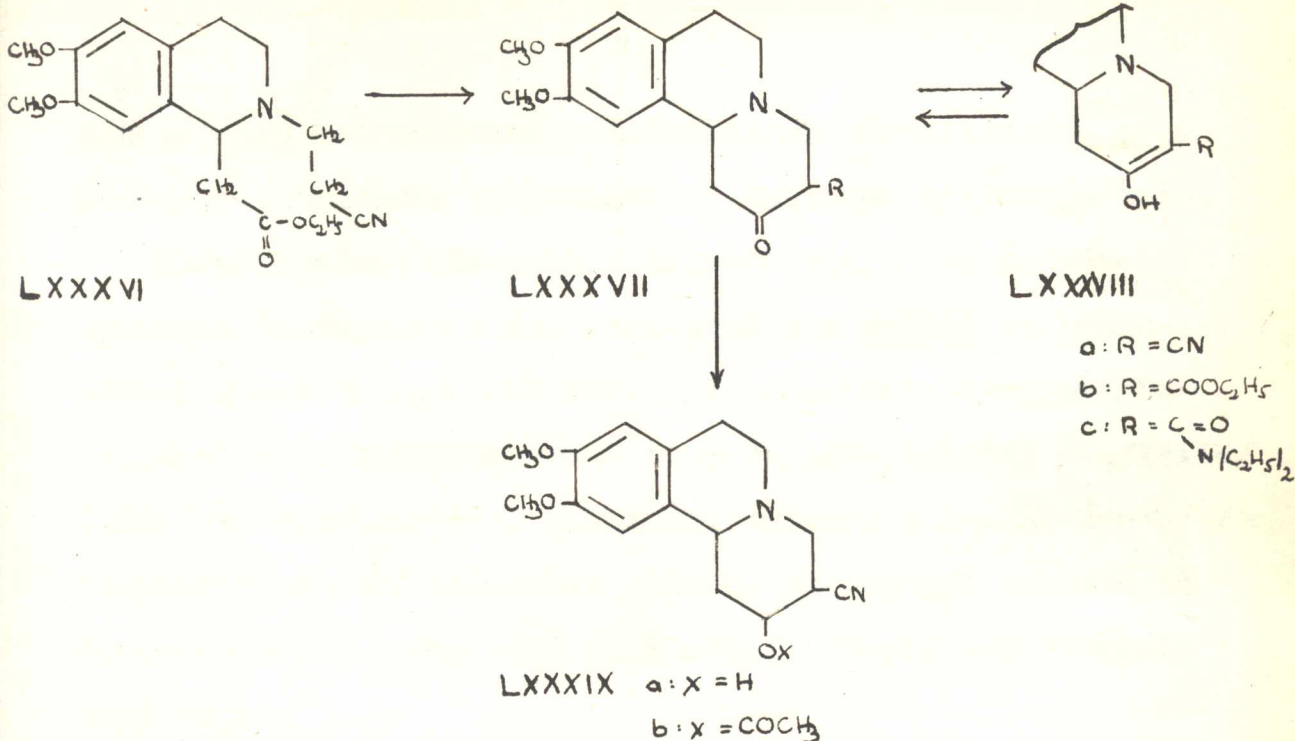
	$\nu$ OH /cm <sup>-1</sup> /	$\nu$ C=O /cm <sup>-1</sup> /
LXXVIIb•2HCl	3400/széles/	1080,1000
LXXXI•2HCl	3400/széles/	1088,1010
LXXXIVa•2HCl	-	1120,1065
LXXXIVa	-	1128,1060
LXXXIVb•2HCl	3360-3300	1050, 985
LXXXVa•2HCl	-	1120,1055
LXXXVb•2HCl	3370,3260	1030,1008
XLVc /R=H/	3410,3285	1120,1015
XLVe /R=H/	3400/széles/	1110,1010
XXI HCl /R=H, R=fenil-csoport/	3450,3370	1070,1030



B./ A 2-OXO-BENZO/a/KINOLIZIDIN SZÁRMAZÉKOK INFRAVÖRÖS  
SZINKÉPÉNEK VIZSGÁLATA.

Külön figyelmet és részletesebb vizsgálatot érdemelt több, részben az irodalomból már ismert, részben csak a disszertációban leírt 2-oxo-benzo/a/kinolizidin származék infravörös szinképe. Az általánosabb következtetések levonásához azonban néhány új modellmolekulát is szintetizálnom kellett. Erről a munkáról - még az infravörös szinképek részletesebb tárgyalása előtt - röviden az alábbiakat emelném ki.

A LXXXVIIa szerkezetű keto-nitril szintéziséhez az 1-etoxi-karbonil-metil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolinból indultam ki, ezt akrilnitrillel forralva a LXXXVI nitrilésztert kaptam. A nitril-észter Dieckmann-típusú gyűrűzárása - a Brossi és munkatársai által a diészter-analagonra kidolgozott módon - nátrium-metiláttal csak mérsékelt termeléssel volt megoldható. Az egyes kísérletekben a nyeredék 30% körül mozgott. A gyűrűzárást dimetilszulfoxidban oldott nátriummal végezve viszont 80% feletti termeléssel kaptam a LXXXVIIa vegyületet. A keto-nitrilt nátrium-bór-hidriddel redukálva a LXXXIXa alkoholhoz, majd ennek ecetsav-anhidriddel történő acilezésével a LXXXIXb "quantril" analagonhoz jutottam.



Problematicus volt a későbbi vizsgálatokhoz felhasznált 3-/ $\beta$ -cián-etil/-3-etil-2-oxo-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-1H-benzo/a/kinolizin /XCII/ előállítás. A 3-as számú helyzetben alkilcsoportokkal kétszeresen helyettesített benzo/a/kinolizidinek előállítására ugyanis korábban ismertetett szintézismódok nem alkalmasak; az ez esetben szükséges  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonkomponens természetesen nem képzelhető el, míg a megfelelő - a karbonilcsoport melletti szénatomon, ill. a nitrogénhez  $\beta$ -helyzetben kétszeresen helyettesített - Mannich-bázisok átainálási reakciókban nem vesznek részt.<sup>x</sup>

Az előzőek alapján egyedüli lehetőségként maradt a

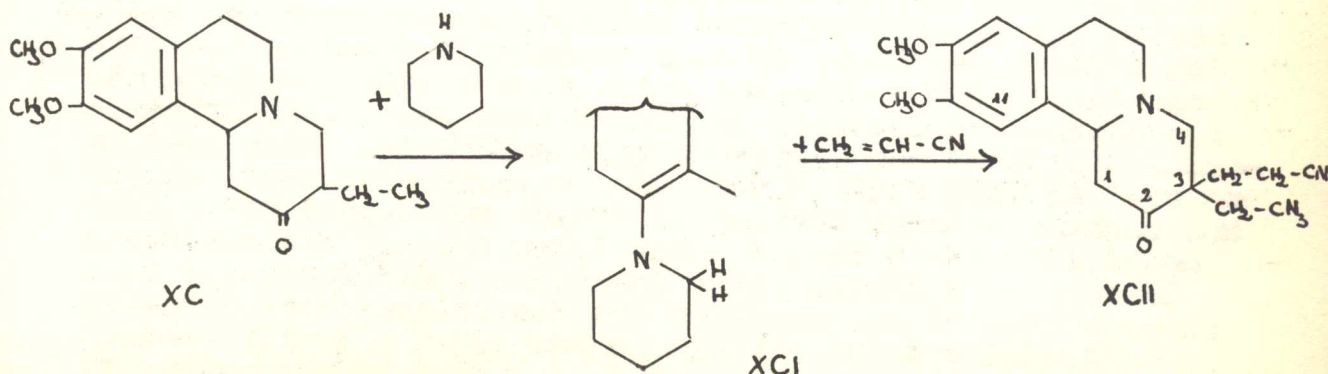
<sup>x</sup> Néhány esetben a Mannich-bázis szerkezete lehetővé tette az átainálódási reakció lejátszódását nukleofil szubsztitúciós folyamat révén is /28/. Ezt a lehetőséget vizsgálva, megkísértem a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint /XXIV/ az 1-/dimetil-amino/-5-fenil-2,2-dimetil-pentanon-/3/ meto-jodidjával /78/ reakcióba vinni. A komponensek azonban az alkoholos oldat 8 órás forralása után is változatlanul visszanyerhetők voltak.



kétszeresen helyettesített származékok előállítására a benzo/a/kinolizidin gyűrűrendszer utólagos helyettesítése.

Kézenfekvőnek látszott a helyettesítést az enolát-anionon át megkísérelni, mert korábban Brossi és munkatársai a karbonilcsoport melletti szénatomon etoxi-karbonilcsoporttal helyettesített benzo/a/kinolizidint /LXXXVIIb/ ilymódon allil-kloriddal alkilezni tudták. A 3-etil-benzo/a/-kinolizidint /XC/ választva kiindulási anyagul azonban az enolát-anionon keresztüli alkilezési módszer nem vezetett eredményre.

Végül a XCII szerkezetű vegyületet az enaminnon át történő alkilezési módszerrel sikerült előállítanom. A XC ke-tont benzolos oldatban és észterező feltétet használva piperidinnel forraltam, majd az elméleti mennyiségű víz eltávoztása után az oldatot vákuumban bepároltam. A visszamaradt piperidin-enamint /XCI/ dimetil-formamidban feloldottam és az így nyert oldatot forráspontján akril-nitrillel hoztam össze. A kapott termék XCII szerkezetét, az 1,3-helyzetben helyettesített izomer szerkezettel szemben, a sósavas oldatban 70 C°-on észlelt csak mintegy 5%-os





gyűrűfelnyílás igazolja.<sup>x</sup>

A 3-as számú helyzetben konjugatív kölcsönhatásra alkalmas csoportot tartalmazó 2-oxo-benzo/a/kinolizidin bázisok és sósavas sóik /LXXXVIIa-c és LXXXVIIa-c.HCl/ infravörös szinképének tanulmányozása során azt tapasztaltuk, hogy szinképükben a karbonilcsoport vegyérték-rezgésének megfelelő elnyelés több esetben hiányzik vagy kisebb intenzitású és mellette vagy helyette az enol-formára /LXXXVIIIa-c és LXXXVIIIa-c.HCl/ jellemző rezgések jelennek meg a szinképben.

A 3-as számú helyzetben etoxi-karbonil-csoportot viselő származék /LXXXVIIb/ alkoholból kristályosítva és vízből kristályosított sósavas sója is szilárd állapotban kizárólag enol-tautomernek /LXXXVIIIb/ bizonyult.

A bázis szinképében a konjugált helyzetű észter-karbonil

<sup>x</sup> Az enaminek alkilezése elsősorban szimmetrikusan helyettesített ketonokat eredményez, aminek magyarázata az enaminszerkezet sztereikus igényeiben rejlik. A karbonilcsoport melletti szénatomon helyettesített ketonok enaminjaiban ugyanis az aminrész nitrogénhez szomszédos szénatomjának hidrogénatomjai interferálnak a szén-szén kettőskötés helyettesítőivel, s így a szén-szén kettőskötés eleve az alacsonyabbrendű szénatom irányában alakul ki /79-83/.

A XC ketonnál a mondottakkal ellentétes eredményt elsősorban a benzo/a/kinolizidin gyűrűrendszer 1-es és 3-as számú helyzetében helyettesített származékok eltérő termodinamikai stabilitásával magyarázhatjuk. Az előbbieknél ugyanis az 1-es számú szénatom helyettesítője erősen interferál a 11-es számú szénhez kapcsolódó hidrogénatommal; így például ezek sav hatására lényegesen nagyobb mértékben nyílnak fel immóniumsóvá, mint a 3-as számú helyzetben helyettesített analógjaik. Másrészt a kinetikai oldalról is kedvezőtlen az 1-es számú helyzetben helyettesített származékok képződése; az ehhez szükséges, a szén-szén kettőskötést az 1-es és 2-es számú szénatomok között tartalmazó enaminszerkezetben a kettőskötés síkjára merőlegesen belépő elektrofil ágens erős 1,3-diaxiális taszítással nézne szembe a 3-as számú szénatom helyettesítőinek /az etil-csoport és a 4-es számú gyűrű-metilén/ a szerkezetből adódóan kvázi-axiális térhelyete miatt /84-86/.



és  $>C=C<$  csoport sávja  $1665\text{ cm}^{-1}$ , ill.  $1625\text{ cm}^{-1}$ -nél, míg a sóban  $1672\text{ cm}^{-1}$ , ill.  $1630\text{ cm}^{-1}$ -nél jelentkezik. Ezenkívül a só szinképében két sáv észlelhető  $3600\text{ cm}^{-1}$  és  $3400\text{ cm}^{-1}$  körül, amelyek hidroxil-vegyértékrezgésekhez rendelhetők. A bázist 10%-os kloroformos oldatban vizsgálva, a keto-alak is megjelenik, részesedése a tautomer egyensúlyban  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on kb. 8-10 %.

A 3-as számú helyzetben nitril-csoportot tartalmazó vegyület acetontól kristályosított bázisa keto- /LXXXVIIa/, míg vízből kristályosított sósavas sója enol-tautomer /LXXXVIIIa.HCl/. Itt a nitrilcsoport vegyértékrezgésének sávja  $2250\text{ cm}^{-1}$ -ről  $2210\text{ cm}^{-1}$ -re csökken a sóban a bázis-hoz mérten. A bázis szinképében  $1720\text{ cm}^{-1}$ -nél jelentkező karbonil-vegyértékrezgés helyett a só szinképében a  $>C=C<$  kapcsolat vegyértékrezgésének sávja  $1650\text{ cm}^{-1}$ -nél észlelhető.

A 3-as számú helyzetben N,N-dietyl-karbamoil-csoportot tartalmazó származék esetében az előzőhöz viszonyítva éppen fordított a helyzet. Itt az alkoholból kristályosított bázis kizárólag enol- /LXXXVIIIc/, míg a vízből kristályosított sósavas só keto-tautomer /LXXXVIIc.HCl/. A só szinképében a karbonilcsoport sávja  $1740\text{ cm}^{-1}$ -nél, az amid-karbonil /amid-I/ sáv  $1650\text{ cm}^{-1}$ -nél jelentkezik. A bázis szinképéből mindkét előbbi sáv hiányzik és egyetlen intenzív abszorpció észlelhető  $1623\text{ cm}^{-1}$ -nél, amely nyilván a kölcsönösen konjugációban lévő  $>C=C<$  és amid-I sávoktól származik.

A bázist kloroformban, széntetrakloridban vagy dioxánban vizsgálva, 25 C°-on minden esetben az enol-forma mutatkozott túlsúlyban /kb. 65%/.

Az említett vegyületek infravörös szinképadatait a 3. táblázatban foglaltam össze.

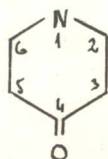
3. Táblázat. A LXXXVII ill. LXXXVIII vegyületek infravörös szinképadatai.

	$\nu$ C=O /cm <sup>-1</sup> /	$\nu$ C=C /cm <sup>-1</sup> /	$\nu$ C=N /cm <sup>-1</sup> /
LXXXVIIIfb	1665	1625	-
LXXXVIIIfb/CHCl <sub>3</sub>	1730, 1702, 1670	1625	-
LXXXVIIIfb·HCl	1672	1630	-
LXXXVIIIfc	1623	1623	-
LXXXVIIIfc·HCl	1740, 1650	-	-
LXXXVIIIfa	1720	-	2250
LXXXVIIIfa·HCl	-	1650	2210

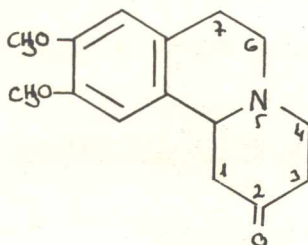
Érdekes jelenséget figyeltem meg az alkilcsoportokkal helyettesített 2-oxo-benzo/a/kinolizidin származékok infravörös szinképének vizsgálata során is. Ezek sósavas sójában a karbonilcsoport vegyértékrezgési sávja jelentősen, több esetben 20-25 hullámszámmal, a magasabb hullámszámok irányába tolódik el a bázisokhoz viszonyítva. Mivel feltehető volt, hogy az észlelt frekvenciaeltolódás kapcsolatban van a korábban tárgyalt könnyű ketál és keton-hidrát képzési hajlammal, számos, különböző helyzetben helyettesített benzo/a/kinolizidin származékot vizsgáltam meg. A szó-



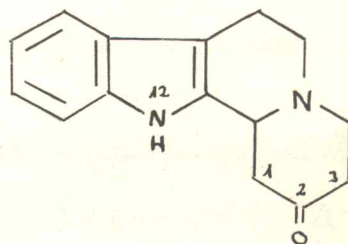
banforgó vegyületek infravörös szinképadatait a 4. táblázat tartalmazza.



XCIIV



XCIII



XCV

4. Táblázat. A 2-oxo-benzo/a/kinolizidinek /XCIII/ infravörös szinképadatai.

	$\nu$ C=O /bázis/ cm <sup>-1</sup>	$\nu$ C=O /HCl só/ cm <sup>-1</sup>	$\Delta$ $\nu$ /C=O HCl-C=O bázis cm <sup>-1</sup>
4-/L-furil/	1715	1735	20
4-/p-nitro-fenil/	1715	1733	18
4-fenil	1714	1730	16
4,4-dimetil	1715	1730	15
4-/p-metoxi-fenil/	1715	1728	13
4-/3,4-dimetoxi-fenil/	1720	1732	12
1-/L-furfuril/	1715	1740	25
1-benzil	1715	1735	20
1-metil <sup>/33/</sup>	1715	1725	10
3-benzil <sup>/32/</sup>	1710	1735	25
3-etil <sup>/32/</sup>	1710	1725	15
3-etil-3-/β-cián-etil/	1705	1720	15
1,3-propano	1718	1730	12
3-metil <sup>/27/</sup>	1715	1725	10
3-fenil <sup>/27/</sup>	1720	1730	10
3-/I.r.izo-butyl <sup>/33/</sup>	1715	1720	5
/9,10-dimetoxi nélkül/ <sup>/32/</sup>	1718	1738	20
3-benzilidén <sup>/32/</sup>	1690	1690	-
3-/p-metoxi-benzilidén/	1690	1690	-

Ugyanilyen jelenséget tapasztaltam a 4-piperidon /XCIV/ és az indolo/2,3-a/kinolizidin /XCV/ származékok infravörös szinképének vizsgálata során is, és az itt nyert adatokat az 5-ös, ill. a 6-os táblázatban foglaltam össze.

5. Táblázat. A 4-piperidonok /XCIV/ infravörös szinképadatai.

	$\nu$ C=O /bázis/ /cm <sup>-1</sup> /	$\nu$ C=O /HCl só/ /cm <sup>-1</sup> /	$\Delta$ $\nu$ /C=O <sub>HCl</sub> -C=O <sub>bázis</sub> / /cm <sup>-1</sup> /
1-benzil <sup>/87/</sup>	1725	1735	10
1-benzil-3-metil-2,6-difenil <sup>/88/</sup>	1725	1735	10
1,3-dimetil-2,6-difenil <sup>/88/</sup>	1730	1735	5
1,3,5-trimetil-2,6-difenil <sup>/88/</sup>	1713	1730	17
3-metil-2,6-difenil <sup>/89/</sup>	1705	1725	20

6. Táblázat. A 2-oxo-indolo/2,3-a/kinolizidinek /XCV/ infravörös szinképadatai.

	$\nu$ C=O /bázis/ /cm <sup>-1</sup> /	$\nu$ C=O /HCl só/ /cm <sup>-1</sup> /	$\Delta$ $\nu$ /C=O <sub>HCl</sub> -C=O <sub>bázis</sub> / /cm <sup>-1</sup> /
3-benzil <sup>/90/</sup>	1708	1733	25
3-etil <sup>/90/</sup>	1710	1735	25
3-etil-12-metil <sup>/90/</sup>	1710	1725	15

A 4. táblázat adataiból megállapítható, hogy

1. a bázis-só párok karbonil-vegyértékrezgése közötti különbség összefüggésben van a helyettesítők elektronos hatásával. Például a 3-as számú helyzetben helyettesített vegyületeknél a növekvő elektrontaszító hatásnak megfelelően a benzil-, etil-, metil-, Ir.izo-butilcsoport sorrendben



a frekvenciakülönbség csökken, és ez elsősorban a sósavas só  $\nu_{C=O}$  frekvenciájának csökkenéséből adódik.

2. Nincs lényeges eltérés a frekvenciaeltolódások között akkor, ha a molekulát az 1-es, ill. a 3-as számú helyzetben ugyanazzal vagy hasonló kémiai természetű csoporttal helyettesítjük.

3. Ha a karbonilcsoport konjugatív kölcsönhatásban van, nincs frekvenciakülönbség a só és bázis karbonil-vegyérték-rezgése között.

A fent tárgyalt jelenség átfogóbb értelmezése természetesen a rendelkezésre álló kísérleti anyagból még nem végezhető el, de valószínű magyarázat lehet a 4-piperidon vázrész pozitív töltésű nitrogénatomjának a karbonilcsoportra - elsősorban téren keresztül - kifejtett elektronos hatása. Eszerint a sósavas sókban a pozitív töltésű nitrogénatom, elektrosztatikus kölcsönhatás folytán a karbonilcsoport szénatomja körül az elektronsűrűséget csökkentve, visszaszorítja a csoport polarizációs törekvését, ami jelentős frekvencianövekedést eredményez. Az atomláncon keresztül ható induktív vagy tautomer effektus közrejátszása nem valószínű, mert a két csoport közötti telített láncrész ezeket - általános tapasztalat szerint - teljesen kiküszöböli.

Ezzel összhangba hozható a szóbanforgó vegyületek egyes képviselőinek könnyű ketál és keton-hidrát képzési hajlama; a nukleofil reakciópartner támadása nyilvánvalóan annál könnyebben játszódik le, mennél erősebben pozitív polárizáltságú a karbonilcsoport szénatomja.

HARMADIK RÉSZ

KISÉRLETI RÉSZ.

1./ A 3,4-DIHDRO-IZO-KINOLINOK REAKCIÓJA  $\alpha, \beta$ -TELITETLEN

KETONOKKAL

5-Acetil-2,3,10,11-tetrametoxi-4b,5,8,12a,13,14-hexahidro-  
-6H,7H-6a,12c-diaza-benzo/c/krizén /XXXVI/.

a./ 2,50 g /13 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint és 0,50 g /7,1 mmól/ metil-vinil-ketont /91/ 8 ml etanolban oldottunk, és az oldatot szobahőmérsékleten 48 órán át állni hagytuk. A kivált fehér csapadékot leszivattuk, etanollal mostuk és alkoholból átkristályosítottuk. 1,82 g /61,7%/, 222 C°-on olvadó, fehér kristályos anyagot nyertünk.

Analízis: C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> /452,54/

Számított: C: 69,00%, H: 7,12%, N: 6,19%

Talált: C: 69,22%, H: 7,36%, N: 6,20%

UV szinkép /1./:

$\lambda_{\text{Etanol max}} = 284 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,87/,$

$\lambda_{\text{0,5%-ös HCl max}} = 246 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,14/, 288 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,75/,$   
 $312 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,96/, 370 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,98/.$

IR szinkép:

$\nu_{\text{KBr max}} = 1708 \text{ cm}^{-1} / \text{C=O}/, 2755 \text{ cm}^{-1}, 2785 \text{ cm}^{-1} / \text{C-H}, \text{"Bohlmann"}/.$

NMR szinkép /24/: 3H 7,98  $\tau$  /COCH<sub>3</sub>/, 1H 5,59  $\tau$  /N-CH-N/, 6H 6,18  $\tau$ ,  
6H 6,24  $\tau$  /CH<sub>3</sub>O/, 1H 5,77  $\tau$  /C-4b/.

Mono meto-jodid: Absz. benzolos oldatban metil-jodiddal elkészítve és 96%-os etanolból átkristályosítva a sárgás színű anyag 186 C°-on olvad.



Analizis:  $C_{27}H_{35}N_2O_5 \cdot 2H_2O$  /630,51/

Számított: N: 4,44%, I: 20,12%

Talált: N: 4,34%, I: 19,84%

b./ 5,00 g /26 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin, 1,87 g /13 mmól/ 1-/dietyl-amino/-3-butanon /XLb/ /92/ 10 ml etanolos oldatát 6 napon át szobahőmérsékleten állni hagytuk. A kivált fehér kristályos anyagot leszivattuk, etanollal mostuk és etanolból átkristályosítottuk. 2,48 g /41,9%/ 220-222 °C-on olvadó anyagot nyertünk.

A fentihez hasonló módon végeztük a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin reakcióját 1-/dimetyl-amino/-3-butanonnal /XLa/ /93/, ill. 1-piperidino-3-butanonnal /XLc/ /94/.

Az 5-acetil-2,3,10,11-tetrametoxi-4b,5,8,12a,13,14-hexahidro-6H,7H-6a,12c-diaza-benzo/c/krizén /XXXVI/ katalitikus hidrogénezése.

1,90 g /4,1 mmól/ XXXVI bázist 60 ml 80%-os metanol és 3 ml cc.sósav elegyében /pH=5/ oldottunk és csontszénés palládium katalizátor jelenlétében hidrogénezünk. Az oldat az elméletileg számított mennyiségű hidrogént /kb. 200 ml/ 25 perc alatt felvette és a reakció befejeződött. A katalizátor leszürése és az oldat bepárlása után a maradékot 20 ml vízben feloldottuk és 10%-os nátrium-hidroxid oldattal történő lúgosítás után benzollal kiráztuk. A benzolos extraktumot magnézium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Az olajos maradékot petroléterrel kiforraltuk, majd a petroléteres oldatot csapadékkiválásig bepároltuk. Lehűlés után a kivált kristályokat leszivattuk.

0,57 g /70,4%/ , 115-130 °C-on olvadó /ired. 80-130 °C /95//  
6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolint /XXXIV/ nyer-  
tünk. A termék 260-261 °C-on olvadó sósavas söt /ired.  
262 °C /95//, és 202 °C-on olvadó pikrátot /ired. 202-203  
°C /95// képezett.

A petroléterben nem oldódott anyagot metanol-éter e-  
legyenben /1:3/ feloldottuk és hűtés mellett száraz sósav-  
gázt vezetünk be. A kivált fehér kristályos anyagot le-  
szivattuk és metanolból átkristályosítva 0,92 g /73,13%/ ,  
244 °C-on olvadó 2-/3-oxo-n-butil/-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-  
-tetrahidro-izo-kinolin /XXXV/ hidrokloridot kaptunk.

Analízis:  $C_{15}H_{22}NO_3$  /299,80/

Számított: C: 60,09%, H: 7,39%, N: 4,77%, O: 11,82%

Talált: C: 59,92%, H: 7,48%, N: 4,77%, O: 12,01%

UV szinkép:

$$\lambda_{\text{max}}^{H_2O} = 280 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,52/.$$

2-/3-oxo-n-butil/-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin  
/XXXV/ hidroklorid.

a./ 2,00 g /10 mmól/ 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-  
-izo-kinolint és 1,50 g /21 mmól/ metil-vinil-ketont 25 ml  
absz. benzolban oldottunk, és az oldatot 18 órai szobahőmér-  
sékleten történő állás után vákuumban bepároltuk. A maradé-  
kot 3 N HCl-ban feloldottuk, 10%-os nátrium-hidroxid oldat-  
tal lúgosítottuk és 100 ml benzollal kiráztuk. A benzolos  
oldat szárítása és bepárlása után kapott olajos anyagot é-  
teres oldatban száraz sósav-gázzal kezeltük. A kivált fehér  
csapadékot leszivattuk és 8 ml metanolból átkristályosítva



1,78 g /57,4%/ fehér kristályos terméket kaptunk. A 244-245 °C-on olvadó anyag a katalitikus hidrogénezésnél nyert XXXV hidrokloridjával op.-depressziót nem adott.

b./ 4,85 g /21 mmól/ 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-  
-izo-kinolin hidrokloridot és 0,8 g /26 mmól/ paraformal-  
dehidet 40 ml acetone-etanol /1:1/ elegyben 1 órán át refl-  
xáltunk. 20 ml desztillált vizet és 1 ml 1 N sósavat ad-  
tunk, majd további 3 órán át refluxáltuk. Lehűlés után a  
kivált terméket leszivattuk. 3,97 g /62,7%/, 243-244 °C-on  
olvadó fehér kristályos anyagot nyertünk, amely az a./ pont-  
ban leirt módon kapott, ill. a katalitikus hidrogénezésnél  
elkülönített XXXV hidrokloridjával op.-depressziót nem adott.

c-Metilén-acetecetsav-dietil-amid /XLIIb/.

20 g nátrium-acetát 100 ml 40%-os formaldehiddel készült  
oldatához keverés közben 100 g acetecetsav-dietil-amidot  
csepegtettünk. Az elegyedés teljessé tételére 10 ml etanolt  
adtunk és az oldatot két órán át szobahőmérsékleten hagytuk  
állni. A reakciókeveréket 400 ml vízre öntöttük, 800 ml é-  
terrel három részletben kicéltük, az éteres extraktumot  
magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd bepároltuk. A mara-  
dékat Raschi g-gyűrűs kolonnán vákuumdesztilláltuk és 5 Hgmm  
nyomáson a 126-130 °C között forró párlatot gyűjtöttük.  
Súlya: 21,80 g /20,2%/. Szintelen, kellemetlen szagú folya-  
dék.  $n_D^{22} = 1,4723$ .

Analízis:  $C_9H_{15}O_2N$  /169,22/

Számított: C: 63,37%, H: 8,93%,

Talált: C: 63,59%, H: 9,04%.

9,10-Dimetoxi-3-/N,N-dietil-karbamoil/-2-oxo-1,2,3,4,6,7-  
-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /XLIIfa/.

2,00 g /10 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint és 2,3 g /13 mmól/  $\epsilon$ -metilén-acetecetsav-dietil-amidot 10 ml etanol-víz /1:1/ elegyben 4 napon át szobahőmérsékleten állni hagytuk. A kivált kristályokat szűrtük és metanolból átkristályosítottuk. Termelés: 1,70 g /47,3%/, Op.: 150-152 °C /irod. 150-152 °C /57//.

Hidroklorid: Vízből kristályosítva fehér anyag.

Op.: 193 °C.

9,10-Dimetoxi-3-/N,N-dietil-karbamoil/-2-acetoxi-1,2,3,4,6,7-  
-11bH-benzo/a/kinolizin /XLIIIfc/.

12,00 g /33 mmól/ XLIIfa 150 ml metanolos oldatához egy órán át tartó erős keverés és hűtés mellett 5,00 g /132 mmól/ nátriumbórhidridet adtunk, majd 7 órán át szobahőmérsékleten kevertettük. Vákuumban a metanol nagyrészt ledesztilláltuk, 80 ml vizet és 80 ml 3 N sósavat adtunk, majd 1 N NaOH-dal meglúgosítottuk /pH=8-8,5/. Az oldatot 500 ml benzollal kibráztuk, a benzolos extraktumot magnéziumsulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. 11,30 g /94,5% /olajos anyag maradt vissza, amelyet éter-petroléter /1:1/ eleggyel eldörzsölve a XLIIIfb szerkezetű, egymással epimer alkoholok 125-126 °C-on olvadó keverékét kaptuk.

11,0 g /30 mmól/ XLIIIfb alkoholt 80 ml piridin és 80 ml ecetsavanhidrid elegyében 16 órán át szobahőmérsékleten állni hagytunk. Az oldatot vákuumban bepároltuk, a visszamaradt



olajos anyagot 50 ml vízben feloldottuk, ammóniumhidroxiddal lúgosítottuk és 200 ml benzollal kiráztuk. A benzolos extraktumot 20 ml vízzel mostuk, magnéziumszulfáttal száritottuk, majd vákuumban bepároltuk. A maradékot 25 ml absz. éterben feloldottuk és lassan hagytuk lehűlni. A kivált kristályos anyagot leszivattuk és 10 ml absz. éterrel mostuk. 6,75 g /55,6%, 149-151 C<sup>0</sup>-on olvadó /irod. 150-151 C<sup>0</sup>, /58//, a 2-es és 3-as számú szénatomok viszonylatában transz-epimert kaptunk.

Hidroklorid: Alkoholból kristályosítva 250-251 C<sup>0</sup>-on olvadó fehér anyag.

Az éteres kristályosítás anyalúgját felére bepároltuk és lassan hagytuk lehűlni. A kivált kristályokat leszivattuk és éterrel mostuk. 0,95 g /7,08%, 128-131 C<sup>0</sup>-on olvadó /irod. 130-131,5 C<sup>0</sup>, /58//, a 2-es és 3-as számú szénatomok viszonylatában cisz-epimert nyertünk.

Hidroklorid: Alkoholból kristályosítva 229-231 C<sup>0</sup>-on olvadó fehér anyag.

2. A 3,4-DIHDRO-IZO-KINOLINOK REAKCIÓJA BENZILIDÉN-ACETON-SZÁRMAZÉKOKKAL.

9,10-dimetoxi-4-fenil-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /XLIVa/.

10,00 g /52 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin és 7,60 g /52 mmól/ benzilidén-aceton 30 ml etanollal készült oldatát 72 órán át vízfürdön melegítettük. Lehülés-kor fehér kristályos anyag vált ki, amelyet leszivattunk, kevés etanollal mostuk és etanolból átkristályosítottuk. Súly: 11,44 g /65,22%. Op.: 177 C°.

Analizis:  $C_{21}H_{33}NO_3$  /337,40/

Számított: C: 74,75%, H: 6,87%, N: 4,15%

Talált: C: 74,53%, H: 6,88%, N: 4,28%

UV szinkép:

$$\lambda_{\text{etanol max}} = 284 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,56/$$

IR szinkép: 4. táblázat.

$$\nu_{\text{KBr max}} = 1714 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 2730 \text{ cm}^{-1}, 2750 \text{ cm}^{-1}/\text{CH}, \text{"Bohlmann"}/.$$

NMR szinkép: 5 H 2,67  $\tau$ /aromás/, 6 H 6,18  $\tau$ /CH<sub>3</sub>O/, 1 H 3,35  $\tau$ ,  
1 H 3,40  $\tau$ /a metoxicsoportokhoz orto-helyzetű aromás/.

Sósavas só /XLVa, R<sub>1</sub>=H/: Vizből kristályosítva, fehér anyag.

Op.: 150 C°.

Analizis:  $C_{21}H_{24}NO_3Cl \cdot 2H_2O$  /409,90/

Számított: C: 61,53%, H: 6,88%, N: 3,42%, Cl: 8,65%,

Talált: C: 61,39%, H: 6,96%, N: 3,61%, Cl: 8,82%.



Sósavas só /XLIVa,  $R_1=C_2H_5$ /: Alkoholból kristályosítva,  
fehér anyag. Op.: 147 C°.

Analízis:  $C_{25}H_{34}NO_4Cl$  /447,98/

Számított: N: 3,13%, Cl: 7,91%

Talált: N: 3,26%, Cl: 7,97%.

A XLIVa előállításához hasonlóan készítettük el a  
XLIVb-j benzo/a/kinolizidin-származékokat 6,7-dimetoxi-  
-3,4-dihidro-izo-kinolinból és benzilidén-aceton-száрма-  
zékokból /p-metoxi-benzilidén-aceton /96/, 3,4-dimetoxi-  
-benzilidén-aceton /97/, 3,4-metilén-dioxi-benzilidén-ace-  
ton /98/, p-nitro-benzilidén-aceton /99/, furfurilidénace-  
ton /100/,/ kiindulva. A vegyületek analízisadatait a 7.  
táblázat tartalmazza.

9,10-Dimetoxi-2,2-dietoxi-4-/p-metoxi-fenil/-1,2,3,4,6,7-  
-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin hidroklorid /XLVb,  $R_1=C_2H_5$ /.

5,00 g /13 mmól/ XLIVb 10 ml abs. etanolos oldatába 5  
percen át száraz sósavgázt vezettünk, lehülés után a kivált  
anyagot leszűrtük és etanolból átkristályosítottuk. 4,60 g  
/70,8%/, 143-150 C°-on olvadó fehér kristályos anyagot nyer-  
tünk.

Analízis:  $C_{26}H_{36}NO_5Cl$  /478,02/

Számított: C: 65,32%, H: 7,59%, N: 2,93%, Cl: 7,42%

Talált: C: 65,30%, H: 7,80%, N: 3,10%, Cl: 7,71%.

7. Táblázat. A XLIV benzo/a/kinolinin-származékok olvadáspontja és elemzési adatai.

Vegyület	Reakcióidő óra/ termelés %	Bruttó képlet	Mólsúly	Op., °C	C %		H %		N %		Cl %	
					számi- tott	talált	számi- tott	talált	számi- tott	talált	számi- tott	talált
XLIVb	96,62	$C_{22}H_{25}NO_4$	367,43	178	71,91	72,12	6,86	6,67	3,81	4,02	-	-
XLIVb.HCl	-	$C_{22}H_{26}NO_4Cl \cdot 2H_2O$	439,93	155-156	60,06	60,32	6,87	6,76	3,18	3,46	8,06	8,32
XLIVc	96,48	$C_{23}H_{27}NO_5$	397,45	140	69,50	69,52	6,85	6,80	3,52	3,81	-	-
XLIVc.HCl	-	$C_{23}H_{28}NO_5Cl \cdot H_2O$	469,96	126-127	58,78	58,73	6,86	6,72	2,98	2,96	7,54	7,69
XLIVd	96,58	$C_{22}H_{23}NO_5$	381,41	161	69,27	69,52	6,08	5,92	3,67	3,85	-	-
XLIVd.HCl	-	$C_{22}H_{24}NO_5Cl \cdot 2H_2O$	453,91	156	58,21	58,33	6,22	6,11	3,09	3,26	7,81	8,02
XLIVe	48,43	$C_{21}H_{22}NO_5$	382,40	195	65,95	65,71	5,80	5,83	7,33	7,48	-	-
XLIVe.HCl	-	$C_{21}H_{22}NO_5Cl \cdot 2H_2O$	454,91	148-150	55,44	55,63	5,99	6,10	6,16	6,18	7,79	7,51
XLIVf	96,58	$C_{19}H_{21}NO_4$	327,37	135	69,70	69,71	6,47	6,43	4,28	4,29	-	-
XLIVf.HCl	-	$C_{19}H_{22}NO_4Cl \cdot H_2O$	383,58	153	59,48	59,72	6,75	6,48	3,65	3,85	9,24	9,50



9,10-Dimetoxi-2,2-dietoxi-4-/p-metoxi-fenil/-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin.

4,00 g /8 mmól/ XLVb / $R_1 = C_2H_5$ / 40 ml vizes oldatát 20 ml 5%-os nátrium-karbonát oldattal meglúgosítottuk. A kivált fehér csapadékot leszivattuk, vízzel mostuk és alkoholból átkristályosítottuk. 2,80 g /75,9%/, 121-123 °C-on olvadó fehér kristályos anyagot kaptunk.

Analízis:  $C_{26}H_{35}NO_5$  /441,55/.

Számított: C: 70,71%, H: 7,99%, N: 3,17%,

Talált: C: 70,59%, H: 8,02%, N: 3,28%.

IR szinkép:

$\nu_{\text{KBr max}} = 2750 \text{ cm}^{-1}, 2770 \text{ cm}^{-1}/CH, \text{"Bohlmann"}/.$

9,10-Dimetoxi-4-fenil-1-metil-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /XLVIIa,b/.

5,50 g /28 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint és 4,5 g /28 mmól/ etil-stiril-ketont /XLVI// 63/ 20 ml etanolban 60 órán át melegítettünk. Az oldat lehűlése után kivált anyagot leszivattuk, kevés alkohollal mostuk. Az így nyert 5,25 g /53,4%/, 138-140 °C-on olvadó anyagot 15 ml benzol és 8 ml metanol elegyből átkristályosítva 2,90 g /29,5%/, 177 °C-on olvadó XLVIIa-val ábrázolt szerkezetű vegyületet kaptunk.

Az átkristályosítás anyalúgját bepároltuk és a maradékot kétszer metanolból kristályosítva 1,32 g /13,4%/, 148 °C-on olvadó XLVIIb-vel ábrázolt szerkezetű vegyületet nyertünk.

XLVIIa/B/C-gyűrűk cisz-kapcsolatuak/:

Analizis:  $C_{22}H_{25}NO_3$  /351,43/

Számított: C: 75,18%, H: 7,17%, N: 3,99%,

Talált: C: 75,16%, H: 7,17%, N: 3,74%

UV szinkép:

$\lambda_{\text{etanol max}} = 282 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,55/$

IR szinkép: /4./:

$\nu_{\text{KBr max}} = 1698 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/.$

NMR szinkép: 5 H 2,61  $\tau$ /aromás/, 2 H 3,38  $\tau$ /metoxicsoportokhoz orto-helyzetű aromás protonok/, 6 H 6,13  $\tau$  / $\text{CH}_3\text{O}/$ , 3 H 8,75  $\tau$ /dublett,  $J=7\text{c.p.s.}$ ,  $\text{CH}_3/$ .

Hidroklorid: Vizből kristályosítva fehér anyag.

Op.: 123-124  $^{\circ}\text{C}$

Analizis:  $C_{22}H_{26}NO_3Cl \cdot 2H_2O$  /423,93/

Számított: C: 62,32%, H: 7,17%, N: 3,30%, Cl: 8,36%,

Talált: C: 62,11%, H: 7,33%, N: 3,23%, Cl: 8,37%.

XLVIIb /B/C-gyűrűk transz-kapcsolatuak/:

Analizis:  $C_{22}H_{25}NO_3$  /351,43/

Számított: C: 75,18%, H: 7,17%, N: 3,99%

Talált: C: 75,08%, H: 7,30%, N: 4,21%

UV szinkép:

$\lambda_{\text{etanol max}} = 282 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,56/$

IR szinkép: /5./:

$\nu_{\text{KBr max}} = 1718 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/$ ,  $2750 \text{ cm}^{-1}/\text{C-H}$ , Bohlmann/.

NMR szinkép: 5 H 2,60  $\tau$ /aromás/, 2 H 3,36  $\tau$ /metoxicsoportokhoz orto-helyzetű aromás protonok/, 6 H 6,15  $\tau$  / $\text{CH}_3\text{O}/$ , 3 H 8,89  $\tau$ /dublett,  $J=7\text{c.p.s.}$ ,  $\text{CH}_3/$ .



9,10-Dimetoxi-4-fenil-3-metil-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-  
-11bH-benzo/a/kinolizin /XLIX/.

8,00 g /42 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint és 6,72 g /42 mmól/ metil-/1-metil-/stiril-ketont/ XLVIII /63/ 20 ml absz. etanolban 72 órán át vízfürdön melegítettünk. Az oldat lehülése után a kivált anyagot leszivattuk, kevés alkohollal mostuk és 50 ml benzol-metanol /1:1/ oldószerkelegetből átkristályosítottuk. 10,76 g /72,8%/, 198 °C-on olvadó fehér kristályos anyagot kaptunk.

Analízis:  $C_{22}H_{25}NO_3$  /351,43/

Számított: C: 75,18%, H: 7,17%, N: 3,99%,

Talált: C: 75,35%, H: 7,07%, N: 4,05%

UV szinkép:

$\lambda_{\text{etanol max}} = 282 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,56/$

IR szinkép:

$\nu_{\text{KBr max}} = 1705 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 2760 \text{ cm}^{-1}, 2790 \text{ cm}^{-1}/\text{CH}, \text{"Bohlmann"}/.$

NMR szinkép: 5H 2,75  $\tau$  /aromás/, 1H 3,45  $\tau$ , 1H 3,52  $\tau$  /metoxi-csoportokhoz orto-helyzetű aromás protonok/, 6H 6,23  $\tau$  /CH<sub>3</sub>O/, 3H 9,29  $\tau$  /duplett, J=7c.p.s., CH<sub>3</sub>/

Hidroklorid: Vízből kristályosítva fehér anyag. Op.: 152 °C.

Analízis:  $C_{22}H_{26}NO_3Cl \cdot 2H_2O$  /423,93/

Számított: C: 62,32%, H: 7,17%, N: 3,30%, Cl: 8,36%,

Talált: C: 62,06%, H: 7,21%, N: 3,42%, Cl: 8,60%

3./ A 3,4-DIHDRO-IZO-KINOLIN-SZÁRMAZÉKOK REAKCIÓI A BENZILIDÉN-ACETON SZÁRMAZÉKOKBÓL LEVEZETHETŐ MANNICH-BÁZISOKKAL.

5-Benzoil-2,3,10,11-tetrametoxi-4b,5,8,12a,13,14-hexahidro-6H,7H-6a,12c-diaza-benzo/c/krizén /LI/.

5,00 g /23 mmól/ fenil-/ $\beta$ -dimetil-amino-etil/-keton /La/ hidrokloridot /101/ 20 ml etanol és 3 ml viz elegyében feloldottunk, majd 1,60 g nátriumkarbonát 5 ml vizes oldatát adtuk hozzá. Az oldatot néhány percig hagytuk állni, a kivált nátriumkloridot leszűrtük és a szűrlethez 8,00 g /42 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin 10 ml etanolban készült oldatát adtuk. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 napon át állni hagytuk. A kivált csapadékot leszivattuk és alkohollal mostuk. 80 ml benzol-etanol /3:1/ elegyből átkristályosítva 5,72 g /50,3%/, 215-217 °C-on olvadó, fehér, pelyhes kristályos anyagot kaptunk.

Analizis:  $C_{31}H_{34}N_2O_5$  /514,60/

Számított: C: 72,35%, H: 6,66%, N: 5,44%

Talált: C: 72,63%, H: 6,41%, N: 5,25%

UV szinkép:

$\lambda_{\text{Etanol max}} = 277 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,95/$

$\lambda_{\text{2NHCl max}} = 250 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,26/, 317 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,95/, 377 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,96/.$

IR szinkép: /6./:

$\nu_{\text{KBr max}} = 1646 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 1600 \text{ cm}^{-1}, 1585 \text{ cm}^{-1}/\text{aromás, ill. konjug. helyzetű aromás}/, 2755 \text{ cm}^{-1}, 2795 \text{ cm}^{-1}/\text{C-H, "Bohlmann"}/.$



5-/3-Fenil-1-oxo-2-propén-1-il/-2,3,10,11-tetrametoxi-  
-4b,5,8,12a,13,14-hexahidro-6H,7H-6a,12c-diaza-benzo/c/-  
krizén /LIVa/.

14,38 g /60 mmól/ 5-/dimetil-amino/-1-fenil-1-pentén-  
-3-on /LIIa/ hidroklorid /102/ 60 ml 96%-os etanollal ké-  
szült oldatát 4,25 g /40 mmól/ nátriumkarbonát 10 ml vizes  
oldatával lúgosítottuk és néhány perc múlva a kivált csapa-  
dékot /nátriumklorid/ leszivattuk. A szűrlethez 20,00 g  
/105 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin 30 ml eta-  
nolos oldatát adtuk és az elegyet 1 napon át szobahőmérsék-  
leten állni hagytuk. A kivált terméket leszivattuk, kevés  
etanollal mostuk és etanol-benzol /4:1/ elegyből átkristá-  
lyosítottuk. 21,40 g /75,4%/, 184 C<sup>0</sup>-on olvadó, fehér  
kristályos terméket nyertünk.

Analízis: C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> /540,64/

Számított: C: 73,31%, H: 6,71%, N: 5,18%,

Talált: C: 73,51%, H: 6,72%, N: 5,16%

UV szinkép /2./1-2/:

$\lambda_{\text{Etanol max}} = 225 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,35/, 288 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,33/,$   
 $299 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,31/$

$\lambda_{\text{CHCl}_3 \text{ max}} = 289 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,29/, 303 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,26/$

$\lambda_{\text{1N HCl max}} = 233 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,33/, 245 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,33/,$   
 $309 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,46/, 364 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,12/$

IR szinkép /7. és 8./: 1. táblázat.

$\nu_{\text{KBr max}} = 1670 \text{ cm}^{-1} / \text{CO}/, 1600 \text{ cm}^{-1} / \text{C}=\text{O}/, 2750 \text{ cm}^{-1} / \text{C}-\text{H},$   
"Bohlmann"/.

$\nu_{\text{CHCl}_3 \text{ max}} = 1678 \text{ cm}^{-1}, 1645 \text{ cm}^{-1} / \text{CO}/, 1628 \text{ cm}^{-1}, 1605 \text{ cm}^{-1}$   
 $/ \text{C}=\text{O}/, 1578 \text{ cm}^{-1} / \text{aromás}/.$

NMR szinkép: 9H 6,18 $\tau$ , 3H 6,31 $\tau$ /CH<sub>3</sub>O/, 1H 3,25 $\tau$ , 1H 3,37 $\tau$   
1H 3,43 $\tau$ , 1H 3,53 $\tau$ /a metoxiesoporthoz orto-  
-helyzetű aromás protonok/, 1H 5,55 $\tau$ /N-CH-N/,  
5H 2,6 $\tau$ /feniles./, 1H 3,29 $\tau$ /COCH=/,

Az itt leírtakkal megegyező módon állítottuk elő az  
LIVa vegyületet 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin-ből  
és 5-piperidino-1-fenil-1-pentén-3-on- /LIIf/ /103/, ill.  
5-/6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-izo-kinolinil/-1-fe-  
nil-1-pentén-3-on-ból /LIIf/, 68,7%-os, ill. 53,4%-os ter-  
meléssel.

5-/3-Fenil-1-oxo-2-propén-1-il/-4b,5,8,12a,13,14-hexahidro-  
-6H,7H-6a,12c-diaza-benzo/c/krizén.

2,20 g /9 mmól/ 5-/dimetil-amino/-1-fenil-1-pentén-3-on  
/LIIf/ hidroklorid /102/ 10 ml 96%-os etanolos oldatát 0,53  
g /5 mmól/ nátriumkarbonát 3 ml vízzel készült oldatával lú-  
gosítottuk, majd a kivált csapadékot leszivattuk. A szűrlet-  
hez 2,00 g /15 mmól/ 3,4-dihidro-izo-kinolin /XVI/ /107/ 10  
ml etanolos oldatát adtuk és 1 napi szobahőmérsékleten törté-  
nő állás után az elkülönült olajos terméket elválasztottuk.  
Metanol-benzol /4:1/ elegyből kristályosítva 1,80 g /56,2%/,  
164 °C-on olvadó, fehér anyagot nyertünk.

Analízis: C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O /420,53/

Számított: C: 82,82%, H: 6,71%, N: 6,66%

Talált: C: 82,83%, H: 6,48%, N: 6,53%

UV szinkép:

$\lambda_{\text{Benzol max}}$  = 305 nm /log  $\epsilon$  = 4,16/



8. Táblázat. Az LIVb-e vegyületek olvadáspontja és elemzési adatai.<sup>x</sup>

Vegyület	Reakcióidő /óra, 250°C-on/ Termelés /g/	Bruttó képlet	Molsúly	Op. /°C/	C %		H %		N %	
					számi- tott	talált	számi- tott	talált	számi- tott	talált
LIVb	24,53	$C_{34}H_{38}N_2O_6$	570,66	205	71,55	71,81	6,71	6,73	4,91	4,83
LIVc	35,57	$C_{33}H_{35}N_2O_5Cl$	575,09	197	68,91	69,20	6,13	6,22	4,87	4,76
LIVd	24,61	$C_{33}H_{35}N_2O_7$	585,63	185	67,67	67,39	6,02	6,09	7,17	7,38
LIVe	24,78	$C_{31}H_{34}N_2O_6$	530,60	210	70,16	70,43	6,46	6,56	5,28	5,32

<sup>x</sup> A vegyületek előállítását az LIVa-nál leírt módon végeztük 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinból és az alábbi Mannich-bázisokból: 5-/dimetil-amino/-1-/p-metoxi-fenil/-1-pentén-3-on /104/, 5-/dimetil-amino/-1-/p-klór-fenil/-1-pentén-3-on /97/, 5-/dimetil-amino/-1-/p-nitro-fenil/-1-pentén-3-on /97/, 5-/dimetil-amino/-1-/α-furil/-1-pentén-3-on /105/.

IR szinkép:

$$\nu_{\text{KBr max}} = 1675 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 1600 \text{ cm}^{-1}/\text{C}=\text{C}/, 2746 \text{ cm}^{-1} \\ / \text{C}-\text{H}, \text{Bohlmann}/$$

$$\nu_{\text{CHCl}_3 \text{ max}} = 1678 \text{ cm}^{-1}, 1670 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 1600 \text{ cm}^{-1}/\text{C}=\text{C}/, \\ 1576 \text{ cm}^{-1} / \text{aromás}/$$

NMR szinkép: 1H 5,50  $\tau$ /N-CH-N/, 1H 3,29  $\tau$ /COCH=/,  
5H 2,6  $\tau$ /fenil-es./.

5-/3-Fenil-1-oxo-2-propén-1-il/-6-fenil-2,3,10,11-tetra-  
metoxi-4b,5,8,12a,13,14-hexahidro-6H,7H-6a,12c-diaza-benzo-  
/c/krizén /LIVg/.

5,00 g /26 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint  
és 3,52 g /15 mmól/ dibenzilidén-acetont 15 ml etanolban  
25 órán át vízfürdőn melegítettünk. Az oldatot éjjelen át  
jégszekrényben állni hagytuk, majd a kivált anyagot leszi-  
vattuk, kevés alkohollal mostuk és metanol-benzol elegyből  
/3:2/ átkristályosítottuk. 3,70 g /45,9%/, 214-215 °C-on  
olvadó, fehér kristályos anyagot kaptunk.

Analízis:  $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$  /616,73/

Számított: C: 75,94%, H: 6,53%, N: 4,54%,

Talált: C: 75,86%, H: 6,71%, N: 4,29%

UV szinkép:

$$\lambda_{\text{Etanol max}} = 294 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,21/$$

$$\lambda_{\text{1NHCl max}} = 312 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,28/, 373 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,96/$$

IR szinkép:

$$\nu_{\text{KBr max}} = 1673 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 1602 \text{ cm}^{-1}/\text{C}=\text{C}/, 2745 \text{ cm}^{-1}/\text{C}-\text{H}, \\ \text{"Bohlmann"}/$$

$$\nu_{\text{CHCl}_3 \text{ max}} = 1675 \text{ cm}^{-1}, 1650 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 1628 \text{ cm}^{-1}, 1600 \text{ cm}^{-1}/\text{C}=\text{C}/$$



5-/3-Fenil-1-oxo-1-propil/-6-fenil-2,3,10,11-tetrametoxi-  
-4b,5,8,12a,13,14-hexahidro-6H,7H-6a,12c-diaza-benzo/c/-  
krizén.

1,50 g /2,4 mmól/ LIVg bázist 100 ml benzol-metanol  
elegyben /4:1/, Raney-nikkel katalizátor jelenlétében hid-  
rogénezünk. Az oldat 30 perc alatt az elméleti mennyiségű  
hidrogént /40 ml/ felvette. A katalizátort leszűrtük és az  
oldószert ledesztilláltuk, majd a visszamaradt anyagot 25  
ml etanol-benzol elegyből /1:1/ átkristályosítottuk. 1,25  
g /83,3%/ , 217 °C-on olvadó, fehér kristályos anyagot  
nyertünk.

Analízis:  $C_{39}H_{42}N_2O_5$  /618,75/

Számított: C: 75,69%, H: 6,84%, N: 4,52%

Talált: C: 75,69%, H: 6,56%, N: 4,68%

IR szinkép:

$\gamma_{\text{KBr max}} = 1700 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 2775 \text{ cm}^{-1}, 2795 \text{ cm}^{-1}/\text{C-H}, \text{"Bohlmann"}/$

NMR szinkép: 9H 6,14  $\tau$ /CH<sub>3</sub>O/, 3H 6,22  $\tau$ /CH<sub>3</sub>O/, 1H 5,50  $\tau$ /N-CH-N/.

5-/6,7-Dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-izo-kinolinil/-1-fenil-  
-1-pentén-3-on /LiIc/ hidroklorid.

22,87 g /100 mmól/ 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-  
-kinolin-hidroklorid, 14,62 g /100 mmól/ benzilidénacetone,  
3,00 g /100 mmól/ paraformaldehid és 100 ml etanol elegyét  
vizfürdón 1 órát melegítettük. Lehűlés után a kivált kris-  
tályos anyagot leszivattuk, alkohollal mostuk és 96%-os  
etanolból átkristályosítottuk. Termelés: 30,57 g /78,8%/ ,  
Op.: 202 °C.

IR szinkép:

$$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 1713 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/.$$

Az átkristályosítás anyalúgját 3 N nátriumhidroxid oldattal lúgosítottuk és petroléterrel kiráztuk. Az extraktumot szárítás után kezdő csapadékkiválásig bepároltuk. Lehűlés után a kivált kristályokat leszivattuk és petroléterből átkristályosítottuk. Ily módon 1,25 g /70,6%/ 120-130 °C-on olvadó 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolint kaptunk /irod. 80-130 °C/, amely pikrinsavval 202 °C-on olvadó pikrátot képezett /irod. 202-203 °C, /95//.

b./ 3,00 g /7,7 mmól/ LiIc.HCl-t 20 ml 5%-os szódoldattal és 6 ml 2 N nátriumhidroxiddal 0,5 órán át kevertettük, majd kétszer összesen 60 ml benzollal kiráztuk. A benzoles extraktumot 5 ml vízzel mostuk, szárítottuk és 0,5 g csontszenes palládium katalizátor jelenlétében hidrogénezésnek vetettük alá; a számított mennyiségű hidrogént /184 ml/ 1 óra alatt vette fel. A katalizátor leszűrése után az oldószeret ledesztilláltuk, a visszamaradt olajos terméket 20 ml éterben forrón feloldottuk. Lehűléskor 2,63 g /87,7%/ 74-76 °C-on olvadó, fehér kristályos anyag vált ki, amely az a./ pontban leírt módon kapott vegyülettel minden tekintetben azonosnak bizonyult.

c./ 3,00 g /7,4 mmól/ LXV kvaterner ammóniumsót 50 ml etanolban feloldottuk és csontszenes palládium katalizátor jelenlétében hidrogénezettük. Az oldat a számított mennyiségű hidrogént /355 ml/ 1 óra alatt felvette. A katalizátort le-



szűrtük és a szűrletet vákuumban bepároltuk. A maradékot vizből átkristályosítva 2,15 g /74,6%/, 188 C°-on olvadó hidrokloridot nyertünk, amely az a./ pontban leírt módon előállított vegyülettel op.-depressziót nem adott.

1-Benzil-9,10-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /LXI/.

a./ 5,00 g /9,2 mmól/ LIVa bázist 80 ml etanol és 1,6 ml cc.HCl elegyében 0,5 g csontszemes palládium katalizátor jelenlétében hidrogénezésnek vetettük alá; a számított mennyiségű hidrogén 90%-át /390 ml/ 1 óra alatt vette fel. A katalizátor leszűrése után az oldószert vákuumban ledesztilláltuk, a visszamaradt anyagot 30 ml vízben feloldottuk és az oldatot 5%-os szódaoldattal meglúgosítottuk. A kivált anyagot leszivattuk, vízzel mostuk és 30 ml etanolban forrón feloldottuk. Lehűléskor 1,96 g /60,3%/ 154 C°-on olvadó, fehér kristályos anyag vált ki.

Analízis:  $C_{22}H_{25}NO_3$  /351,43/

Számított: C: 75,18%, H: 7,17%, N: 3,99%

Talált: C: 75,05%, H: 7,26%, N: 4,22%

UV szinkép:

$$\lambda_{\text{Etanol max}} = 286 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,59/$$

IR szinkép /9./: 4. táblázat.

$$\nu_{\text{KBr max}} = 2720 \text{ cm}^{-1}, 2755 \text{ cm}^{-1}, 2790 \text{ cm}^{-1} / \text{C-H, Bohlmann} /.$$

NMR szinkép: 3H 6,18  $\tau$ , 3H 6,25  $\tau$  /CH<sub>3</sub>O/, 1H 3,32  $\tau$ , 1H 3,41  $\tau$  /CH<sub>3</sub>O-hoz orto-helyzetű aromás protonok/, 1H 6,37  $\tau$  /C<sub>1</sub>-hez kapcsolt proton/.

Hidroklorid: Vizből kristályosítva 203-204 °C-on olvadó  
fehér anyag.

Analízis:  $C_{22}H_{26}NO_3Cl$  /387,90/

Számított: C: 68,11%, H: 6,78%, N: 3,61%, Cl: 9,14%

Talált: C: 68,11%, H: 6,72%, N: 3,65%, Cl: 9,42%

Meto-jodid: 96%-os alkoholból átkristályosítva 172 °C-on  
olvad.

Analízis:  $C_{23}H_{28}NO_3J$  /493,37/

Számított: C: 55,98%, H: 5,72%, N: 2,84%, J: 25,72%

Talált: C: 55,79%, H: 5,72%, N: 3,02%, J: 25,70%

UV szinkép:

$$\lambda_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{max}} = 223 \text{ nm } / \log \varepsilon = 4,25/, 282 \text{ nm } / \log \varepsilon = 3,56/$$

IR szinkép:

$$\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}} = 1729 \text{ cm}^{-1} / \text{CO} /.$$

A vizes anyalúgot 3 N nátriumhidroxiddal meglúgosítottuk és háromszor, összesen 200 ml petroléterrel kiráztuk. Az oldószert szárítás után kezdődő csapadékkiválásig ledesztilláltuk, majd az oldatot jégszekrényben állni hagytuk. A kivált fehér csapadékot leszivattuk és petroléterrel kimostuk. 1,12 g /63,4%/ 120-130 °C-on olvadó terméket kaptunk, amely a 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolinnal op.-depressziót nem adott /irod. 80-130 °C/, és pikrinsavval 202 °C-on olvadó pikrátot képezett /irod. 202-203 °C, /95//.

b./ 3,00 g /15 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint és 5,21 g /15 mmól/ 1-/dimetil-amino/-5-fenil-3-pentanon meto-jodidot 30 ml etanolban 1 órán át vízfürdőn mele-



gitettünk. Lehűlés után a kivált anyagot leszűrtük, 5%-os szódaoldattal, majd kétszer vízzel mostuk és 15 ml etanol-benzol /1:1/ elegyből átkristályosítottuk. 4,23 g /76,3%/, 155 °C-on olvadó fehér, kristályos terméket kaptunk, amely az a./ pontban leírt módon nyert anyaggal op.-depressziót nem adott.

5-/3-Fenil-1-oxo-1-propil/-2,3,10,11-tetrametoxi-4b,5,8,12a,-13,14-hexahidro-6H,7H-6a,12c-diaza-benzo/c/krizén /LXII/.

a./ 5,00 g /9 mmól/ LiVa-t 300 ml alkohol-benzol /1:1/ elegyben oldottunk és Raney-nikkel jelenlétében hidrogénez-tük. 20 perc alatt, 225 ml hidrogén felvétele után a reakció befejeződött. A katalizátort leszűrtük és az oldatot vákuum-ban bepároltuk. A visszamaradt anyagot 50 ml benzol és 20 ml etanol elegyből átkristályosítva 4,27 g /85,4%/, 210 °C-on olvadó, pelyhes kristályos anyagot nyertünk.

Analízis:  $C_{33}H_{38}N_2O_5$  /542,65/

Számított: C: 73,04%, H: 7,06%, N: 5,16%

Talált: C: 73,05%, H: 6,97%, N: 5,07%

UV szinkép /2/3-4/:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{Etanol}} = 281 \text{ nm} / \log \varepsilon = 4,08/, 287 \text{ nm} / \log \varepsilon = 4,02/$   
 $\lambda_{\text{max}}^{1N \text{ HCl}} = 247 \text{ nm} / \log \varepsilon = 4,23/, 288 \text{ nm} / \log \varepsilon = 3,80/,$   
 $315 \text{ nm} / \log \varepsilon = 4,03/, 370 \text{ nm} / \log \varepsilon = 4,01/.$

IR szinkép /10/:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 1696 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 2750 \text{ cm}^{-1}, 2790 \text{ cm}^{-1}/\text{CH}, \text{"Bohlmann"}/.$

NMR szinkép / 25 /: 6H 6,15  $\tau$ , 6H 6,21  $\tau$ /CH<sub>3</sub>O/, 1H 5,55  $\tau$ /N-CH-N/,  
1H 5,72  $\tau$ /C-4b/.



Mono-meto-jodid: Absz. benzolos oldatban metil-jodiddal elkészítve 182 °C-on olvadó fehér anyag.

Analízis:  $C_{34}H_{41}N_2O_5J$  /684,59/

Számított: C: 59,64%, H: 6,03%, N: 4,09%, J: 18,53%

Talált: C: 59,37%, H: 6,00%, N: 3,99%, J: 18,54%

IR szinkép:

$\nu_{\text{KBr max}} = 1708 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/$ , "Bohlmann-sávok hiányoznak.

b./ 3,00 g /15 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint és 1,73 g /9 mmól/ 1-/dimetil-amino/-5-fenil-3-butanont /LXIV/ / 78 / 10 ml akrilsavnitrilben 2 napon át szobahőmérsékleten állni hagyunk. Az oldószert vákuumban ledesztilláltuk, a visszamaradt sűrű olajos anyagot 20 ml metanolban feloldottuk. Egy éjszakai állás után a kivált fehér kristályos anyagot leszivattuk és 15 ml benzol-metanol /1:1/ elegyből átkristályosítottuk. 2,19 g /42,7%/, 208-210 °C-on olvadó, pelyhes kristályos anyagot kaptunk, amely az a./-pont alatt leírt módon nyert termékkel op.-depressziót nem adott.

2-/3-oxo-5-fenil-4-pentén-1-il/-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinium-klorid /LXV/.

13,80 g /25,5 mmól/ LIVa bázist 40 ml 3 N HCl-val 10 percen át vízfürdőn melegítettünk. Lehűlés után a kivált kristályokat leszivattuk, kevés vízzel mostuk és 40 ml desztillált vízből átkristályosítottuk. 7,68 g /76,1%/, 189-190 °C-on olvadó, fehér anyagot nyertünk.



Analízis:  $C_{22}H_{24}NO_3Cl \cdot H_2O$  /403,90/

Számított: C: 65,42%, H: 6,49%, N: 3,47%, Cl: 8,78%

Talált: C: 65,71%, H: 6,47%, N: 3,48%, Cl: 8,70%

UV szinkép:

$\lambda_{H_2O}^{max} = 296 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,31/, 360 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,99/$

IR szinkép /11./:

$\nu_{KBr}^{max} = 1670 \text{ cm}^{-1}/CO/, 1660 \text{ cm}^{-1}/CN/, 1630 \text{ cm}^{-1}/C=C/.$

Pszeudocianid: Metanol-benzol /1:1/ elegyből kristályosítva  
148 °C-on olvadó, fehér anyag.

Analízis:  $C_{23}H_{24}N_2O_3$  /376,44/

Számított: C: 73,38%, H: 6,43%, N: 7,44%

Talált: C: 73,40%, H: 6,40%, N: 7,58%

A vizes anyalúgot és az átkristályosítás anyalúgját vákuumban felére bepároltuk, majd lúgosítás után benzollal kiráztuk. A benzolos extraktumot szárítás után bepárolva 3,95 g /81,1%/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint /XXIV/ kaptunk, amely 72-74 °C-on olvadó hidrokloridot /irod. 72-75 °C, /112// és 202-203 °C-on olvadó pikrátot /irod. 206-208 °C, /112// képezett.

A LXV kvaterner ammóniumsó reakciója 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinnal.

1,00 g /2,5 mmól/ LXV kvaterner ammóniumsót és 0,50 g /2,6 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint 10 ml vízzel elkevertünk, majd 5%-os szódaoldattal meglúgosítottuk /pH=7,5/. Szobahőmérsékleten 4 órán át kevertettük az elegyet, majd a kivált anyagot leszivattuk, vízzel mostuk és

benzol-etanol elegyből átkristályosítottuk. 1,10 g /81,5%/, 182-184 °C-on olvadó, fehér kristályos terméket kaptunk, amely a más úton előállított LIVa vegyülettel op.-depressziót nem adott.

A LXV kvaterner ammóniumsó reakciója 3,4-dihidro-izo-kinolinnal.

1,00 g /2,5 mmól/ LXV kvaterner ammóniumsót és 0,36 g /2,7 mmól/ 3,4-dihidro-izo-kinolint /XVI/ /107/ 10 ml vízzel elkevertünk, majd az elegyet 5%-os szódasoldattal meg-lúgosítottuk /pH=7,5/. 4 órán át szobahőmérsékleten keverttünk, az elvált olajos termékről a vizes részt leöntöttük, majd metanolból kristályosítottuk. 0,57 g /55,8%/, 176-178 °C-on olvadó, fehér kristályos LIVf vegyületet nyertünk.

Analízis:  $C_{31}H_{32}N_2O_3$  /480,58/

Számított: C: 77,47%, H: 6,71%, N: 5,83%

Talált: C: 77,35%, H: 6,62%, N: 5,59%.



4./ A 6,7-DIMETOXI-3,4-DIHDRO-IZO-KINOLIN REAKCIÓJA NITRO-OLEFINEKKEL.

5-Metil-5-nitro-2,3,10,11-tetrametoxi-4b,5,8,12a,13,14-hexahidro-6H,7H-6a,12c-diaza-benzo/c/krizén /LXIXa/.

a./ 4,00 g /21 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin és 3,00 g /18 mmól/ 1-/dietyl-amino/-2-nitro-propán /LXVIIa /106/ 10 ml etanollal készült oldatát 1 napon át szobahőmérsékleten állni hagyunk. A kivált anyagot leszivattuk és metanol-benzol /4:1/ elegyből átkristályosítottuk. Termelés: 2,70 g /55,1%/, op.: 141-142 C°.

Analizis:  $C_{25}H_{31}N_3O_6$  /469,52/

Számított: C: 63,94%, H: 6,66%, N: 8,95%

Talált: C: 63,69%, H: 6,60%, N: 9,21%

b./ 1,00 g /5 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint és 0,44 g /5 mmól/ 2-nitro-propént /LXVIa/ /106/ 10 ml absz. éteres oldatban szobahőmérsékleten 10 percig állni hagyunk. 0,86 g /73,5%/, 140 C°-on olvadó, az a./ pont alatt leírt módon kapott anyaggal mindenben megegyező terméket nyertünk.

5-Etil-5-nitro-2,3,10,11-tetrametoxi-4b,5,8,12a,13,14-hexahidro-6H,7H-6a,12c-diaza-benzo/c/krizén /LXIXb/.

A LXIXa vegyülethez hasonló módon állítottuk elő 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinból és 1-/dietyl-amino/-2-nitro-butánból /LXVIIa/ /106/, ill. 2-nitro-1-buténből /LXVIb/ /106/. Op.: 126-128 C°.

Analízis:  $C_{26}H_{33}N_3O_6$  /483,55/

Számított: C: 64,58%, H: 6,88%, N: 8,69%

Talált: C: 64,39%, H: 6,95%, N: 8,86%

IR szinkép /12./

2-/2-Nitro-1-propil/-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinium  
klorid /LXXa/.

2,00 g /7 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin  
hidrokloridot /3,5·H<sub>2</sub>O/ és 0,9 g /10 mmól/ 2-nitro-propént  
/LXVIa/ 7 ml etanolban 4 órán át szobahőfokon hagytunk állni.  
A keletkezett immóniumsót /az oldathoz 5%-os káliumcianidot  
adva/ pseudocianidjeként /LXXIa/ azonosítottuk.

Pseudocianid: Op.: 150 °C, fehér kristályos anyag.

Analízis:  $C_{15}H_{19}N_3O_4$  /305,33/

Számított: C: 59,00%, H: 6,27%, N: 13,76%

Talált: C: 59,07%, H: 6,03%, N: 13,60%.

Pseudobázis /LXXIc/: Az immóniumsó oldatát 5%-os nátrium-  
karbonáttal lúgosítottuk, a kivált terméket etanolból át-  
kristályosítottuk. Op.: 170 °C.

Analízis:  $C_{14}H_{20}N_2O_5$  /296,32/

Számított: C: 56,74%, H: 6,80%, N: 9,45%

Talált: C: 56,49%, H: 6,57%, N: 9,73%

2-/2-Nitro-1-butil/-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinium  
klorid /LXXb/.

A LXXa előállításához hasonló módon készítettük el 6,7-  
-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinból és 2-nitro-1-buténból



/LXXIb/.

Pszudocianid /LXXIb/: Op.: 136 C°.

Analizis:  $C_{16}H_{21}N_3O_4$  /319,35/

Számított: C: 60,17%, H: 6,63%, N: 13,16%

Talált: C: 60,10%, H: 6,61%, N: 13,23%

Pszudobázis /LXXId/: Op.: 201 C°.

Analizis:  $C_{15}H_{22}N_2O_5$  /310,34/

Számított: C: 58,05%, H: 7,15%, N: 9,03%

Talált: C: 58,31%, H: 7,00%, N: 9,31%.

5./ A 3,4-DIHDRO-IZO-KINOLINOK REAKCIÓI ALKIL-AMINO-METIL  
HELYETTESÍTŐT TARTALMAZÓ  $\alpha, \beta$ -TELITETLEN KETONOKKAL.

3-/Piperidino-metil/-9,10-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-  
hidro-11bH-benzo/a/kinolizin /LXXIIIb/.

10,00 g /38 mmól/ 9,10-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-  
hidro-11bH-benzo/a/kinolizint /LXXII/ /32/, 3,23 g /38 mmól/  
piperidint és 3,5 ml /38 mmól/ 40%-os formaldehid-oldatot  
100 ml etanolban 5 órán át vízfürdőről melegítettünk, majd  
az oldatot éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagytuk.  
A kivált kristályokat leszivattuk és alkohollal mostuk.  
6,50 g /65,0%/ LXXII bázist kaptunk vissza. Az alkoholos  
anyaghoz 300 ml vizet adtunk, az elkülönült olajos ter-  
mékről a vizes részt dekantáltuk és vízzel mostuk. Alkohol-  
ból átkristályosítva 1,83 g /38,2%, az átalakult LXXII-re  
vonatkoztatva/, 176-178 °C-on olvadó, fehér kristályos a-  
nyagot nyertünk.

Analízis:  $C_{21}H_{30}N_2O_3$  /358,47/

Számított: C: 70,35%, H: 8,43%, N: 7,81%

Talált: C: 70,58%, H: 8,67%, N: 8,05%

UV szinkép:

$\lambda_{\text{Etanol max}} = 285 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,50/$

$\lambda_{\text{1N HCl max}} = 231 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,72/, 279 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,46/$

IR szinkép:

$\nu_{\text{KBr max}} = 1717 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 2754 \text{ cm}^{-1}, 2795 \text{ cm}^{-1}/\text{C-H}, \text{Bohlmann}/.$

Hidroklorid: A bázis alkohol-éter eleggyel készült oldatába



száraz sósavgázt vezettünk. A kicsapódott anyag leszívás után levegőn állva gyorsan olajosodott, majd szilárd anyaggá dermedt. Op.: 137 C°.

Analízis:  $C_{21}H_{32}N_2O_3Cl_2 \cdot 2H_2O$  /467,43/

Számított: Cl: 15,17%

Talált: Cl: 15,31%

2-/Piperidino-metil/-1-butén-3-on /LXXIVb/.

Az 1-piperidino-2-/piperidino-metil/-3-pentanonból /108/ állítottuk elő, a 2-/diethyl-amino-metil/-1-butén-3-on /LXXIVa/ előállításával megegyező módon /109/.

Fp.: 135-139 C°, 15 Hgmm-en.

Analízis:  $C_{10}H_{17}NO$  /167,25/

Számított: C: 71,80%, H: 10,24%, N: 8,37%

Talált: C: 72,06%, H: 10,26%, N: 8,11%

2,3,15,16-Tetrametoxi-9,18-/oxo-metano/-5,9,10,12,13,17b,18,18a-oktahidro-6H,7H-izo-kinó/1',2'-4,5//1,5/-diazocino/2,1-a/-izo-kinolin /LXXVIIa/.

a./ 5,00 g /26 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin és 2,35 g /15 mmól/ 2-/diethyl-amino-metil/-1-butén-3-on /LXXIVa/ /109/ 15 ml etanolban lévő oldatát 1 héten át szobahőmérsékleten állni hagytuk. A kivált 3,57 g /59,0%/ fehér kristályos anyagot etanol-benzol /2:1/ elegyből átkristályosítva 184 C°-on olvadó terméket kaptunk.

Analízis:  $C_{27}H_{32}N_2O_5$  /464,55/

Számított: C: 69,80%, H: 6,94%, N: 6,03%

Talált: C: 69,52%, H: 6,94%, N: 6,17%.

UV szinkép /3./:

$$\lambda_{\text{max}}^{\text{Etanol}} = 284 \text{ nm} / \log \varepsilon = 3,86/$$

$$\lambda_{\text{max}}^{1\text{N HCl}} = 243 \text{ nm} / \log \varepsilon = 4,07/, 314 \text{ nm} / \log \varepsilon = 4,00/, \\ 370 \text{ nm} / \log \varepsilon = 3,98/.$$

IR szinkép /13./:

$$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 1698 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 2755 \text{ cm}^{-1}, 2792 \text{ cm}^{-1}/\text{C-H}, \text{Bohlmann}/.$$

A fent leírttal megegyező módon állítottuk elő a LXXVIIa vegyületet 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolinból és 2-/pi-peridino-metil/-1-butén-2-onból /LXXIVb/ 48,5%-os termeléssel.

b./ 1,00 g /2,8 mmól/ LXXIIb bázis és 0,53 g /2,8 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin 5 ml etanolban készült oldatát 3 órán át vízfürdőn melegítettük. Lehűlés után a kivált anyagot szűrtük és etanolból átkristályosítottuk. 0,61 g /46,9%/, 182-183 °C-on olvadó anyagot kaptunk, amely az a./ pontban leírt módon nyert vegyülettel op.-depressziót nem adott.

9,18-/Oxo-metano/-5,9,10,12,13,17b,18,18a-oktahidro-6H,7H-izo-kinol-1',2'-4,5//1,5/-diazocino/2,1-a/izo-kinolin.

4,50 g /34 mmól/ 3,4-dihidro-izo-kinolin /XVI/ /107/ és 2,79 g /18 mmól/ 2-/diethyl-amino-metil/-1-butén-3-on /LXXIVa/ 10 ml etanolban lévő oldatát szobahőmérsékleten állni hagytuk 1 héten át. A kivált csapadékot leszivattuk, kevés etanollal mostuk és metanol-benzol /3:1/ elegyből átkristályosítottuk. 3,12 g /54,6%/, 194 °C-on olvadó, fehér kristályos anyagot kaptunk.



Analízis:  $C_{23}H_{24}N_2O$  /334,44/

Számított: C: 80,20%, H: 7,02%, N: 8,13%

Talált: C: 80,43%, H: 7,14%, N: 8,32%

UV szinkép:

$\lambda_{\text{max}}^{5\% \text{ HCl}} = 285 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,16/$

IR szinkép:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 1695 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 2750 \text{ cm}^{-1}, 2770 \text{ cm}^{-1}/\text{C-H, Bohlmann}/.$

3-//6,7-Dimetoxi-3,4-dihidro-2-izo-kinolino/-metil/-9,10-dimetoxi-2,2-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin klorid-hidroklorid /LXXVIIIb/.

A LXXVIIa bázis etanolos oldatába száraz sósavgázt vezetünk és a homogén oldatot jégszekrényben hagyjuk állni. A kivált termék leszívatas után levegőn állva gyorsan elfolyósodott, majd szilárd anyaggá dermedt. Op.:  $137^\circ \text{C}$ .

Analízis:  $C_{31}H_{44}N_2O_6Cl_2 \cdot 4H_2O$  /683,65/

Számított: N: 4,09%, Cl: 10,37%

Talált: N: 4,26%, Cl: 10,65%

IR szinkép /15./:

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 1655 \text{ cm}^{-1}/\text{CN}/, 1570 \text{ cm}^{-1}/\text{kettőskötéssel konjugált-helyzetű aromás}/.$

3-//6,7-Dimetoxi-1-cián-1,2,3,4-tetrahidro-2-izo-kinolinil/-metil/-9,10-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /LXXIXa/.

2,19 g /3,2 mmól/ LXXVIIIb kvaterner ammóniumsót oldotunk 10 ml vízben, szűrtük, majd 10 ml 5%-os /7,6 mmól/ ká-

lium-cianid-oldatot adtunk hozzá. A kivált terméket leszivattuk, vízzel mostuk, majd etanolból kristályosítottuk.

Termelés: 0,84 g /53,5%/, op.: 186 C°.

Analízis:  $C_{28}H_{33}N_3O_5$  /491,56/

Számított: C: 68,45%, H: 6,76%, N: 8,54%

Talált: C: 68,35%, H: 6,95%, N: 8,54%

3-/6,7-dimetoxi-1-nitro-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2-izo-kinolinil/-metil/-9,10-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /LXXIXb/.

1,10 g /1,6 mmól/ LXXVIIIb kvaterner ammóniumsót 15 ml etanol-víz /1:1/ elegyben oldottunk, majd 0,5 ml /9 mmól/ nitro-metán hozzáadása után az elegyet 5%-os szódaoldattal meglúgosítottuk /pH=7,5/, egy éjszakai állás után a kivált kristályokat leszivattuk, etanol-víz eleggyel mostuk és 15 ml etanolból kristályosítottuk. Termelés: 0,53 g /63,1%/, op.: 153-154 C°.

Analízis:  $C_{28}H_{35}N_3O_7$  /525,58/

Számított: C: 63,98%, H: 6,71%, N: 7,97%

Talált: C: 63,71%, H: 6,65%, N: 7,83%

IR szinkép /16./:

$\nu_{\text{KBr max}} = 1702 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 1553 \text{ cm}^{-1}, 1360 \text{ cm}^{-1}/\text{NO}_2/$   
 $2752 \text{ cm}^{-1}/\text{C-H, Bohlmann}/.$

3-//6,7-Dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-izo-kinolinil/-metil/-9,10-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /LXXIXc/.

a./ 3,00 g /6,4 mmól/ LXXVIIa bázist 50 ml etanol és 10 ml



1N sósav elegyében oldottunk és 0,5 g csontszemes palládium katalizátor jelenlétében hidrogéneztek. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után /150 ml, 1 óra/ a katalizátort leszűrtük és az oldószert vákuumban ledesztilláltuk. A visszamaradt anyagot 10 ml vízben feloldottuk, az oldatot 5%-os szóda-oldattal lúgosítottuk és a kivált terméket leszivattuk. Etanolból átkristályosítva 2,05 g /68,3%/, 166 C°-on olvadó, fehér anyagot kaptunk.

Analízis:  $C_{27}H_{34}N_2O_5$  /466,56/

Számított: C: 69,50%, H: 7,34%, N: 6,00%

Talált: C: 69,22%, H: 7,48%, N: 6,04%

UV szinkép /3./:

$\lambda_{\text{max}}$  Etanol = 284 nm /log  $\epsilon$  = 3,96/

$\lambda_{\text{max}}$  1N HCl = 227 nm /log  $\epsilon$  = 3,92/, 281 nm /log  $\epsilon$  = 3,67/.

IR szinkép /17./:

$\nu_{\text{max}}$  KBr = 1710 cm<sup>-1</sup>/CO/, 2752 cm<sup>-1</sup>/C-H, Bohlmann/.

Hidroklorid: Alkohol-éter elegyben száraz sósavgázzal elkészítve 147 C°-on olvadó anyag.

Analízis:  $C_{27}H_{36}N_2O_5Cl_2 \cdot 2H_2O$  /575,52/

Számított: N: 4,86%, Cl: 12,32%

Talált: N: 4,73%, Cl: 12,09%

Oxalát: A bázis etanolos oldatához 20% feleslegben vízmentes oxálsav etanolos oldatát adtuk. A kivált terméket leszivattuk és etanolból átkristályosítottuk. Op.: 202 C° /felpozseg/.

Analízis:  $C_{31}H_{38}N_2O_{13}$  /646,63/

Számított: C: 57,57%, H: 5,92%, N: 4,33%

Talált: C: 57,62%, H: 6,09%, N: 4,42%.

b./ Az a./ pont alatt leírttal megegyező módon végeztük a LXXVIIb bázis katalitikus hidrogénezését, amikor is 72,3%-os termeléssel 166 C°-on olvadó terméket nyertünk, amely az a./ pont alatt leírt módon kapott anyaggal op.-depressziót nem adott.

c./ 5,00 g /19 mmól/ LXII-öt, 1,75 ml /18 mmól/ 40%-os formaldehid-oldatot és 3,70 g /19 mmól/ 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izo-kinolint 50 ml etanolban 4,5 órán át vízfürdőn melegítettünk. Az oldathoz - lehűlés után - 200 ml vizet adtunk, majd az elkülönült olajos anyagról a vizes részt leöntöttük. 20 ml etanolból átkristályosítva 2,50 g /28,2%/, 166 C°-on olvadó fehér terméket nyertünk, amely az a./ pontban leírt módon kapott anyaggal op.-depressziót nem adott.

A 3-//6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-izo-kinolinil/-metil/-2,10-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /LXXIXc/ reakciója oxálsavval.

0,47 g /1 mmól/ LXXIXc bázist és 0,19 g /2 mmól/ vizmentes oxálsavat 20 ml etanollal készült oldatban 1 órán át vízfürdőn melegítettünk, majd az oldatot 3 órán át szobahőmérsékleten állni hagytunk. A kivált kristályos terméket leszívattuk és kevés alkohollal mostuk. 0,26 g /91,9%/, 213-215 C°-on olvadó fehér kristályos 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro-izo-kinolin /XXXIV/ oxálsavas sót kaptunk.

Analízis:  $C_{13}H_{17}NO_6$  /283,27/

Számított: C: 55,12%, H: 6,05%, N: 4,95%

Talált: C: 55,09%, H: 5,93%, N: 4,91%.



Az alkoholos anyalóg bepárlásával barna színű anyagot nyertünk, amelyet nem tudtunk analitikailag tiszta állapotba hozni.

2,3,15,16-Tetrametoxi-9,18-/oxo-metano/-5,9,10,12,13,17b,-18,18a-oktahidro-6H,7H-izo-kino/1',2'-4,5//1,5/-diazocino-/2,1-a/izo-kinolin /LXXVIIb/.

4,00 g /6 mmól/ LXXVIIb kvaterner ammóniumsót 10 ml vízben feloldottunk, majd az oldatot 5%-os szódaoldattal meglúgosítottuk /pH=7,5/. Két napig szobahőmérsékleten állni hagytuk, a kivált kristályokat leszivattuk és etanolból átkristályosítottuk. 2,02 g /72,6%/, 193 °C-on olvadó terméket nyertünk.

Analízis:  $C_{27}H_{32}N_2O_5$  /464,54/

Számított: C: 69,80%, H: 6,94%, N: 6,03%

Talált: C: 69,79%, H: 6,80%, N: 6,08%

UV szinkép:

$\lambda_{\text{Etanol max}} = 281 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,88/$

$\lambda_{\text{1N HCl max}} = 243 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,09/, 312 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,02/, 370 \text{ nm} / \log \epsilon = 4,00/.$

IR szinkép /14./:

$\nu_{\text{KBr max}} = 1730 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 2760 \text{ cm}^{-1}/\text{C-H}, \text{Bohlmann}/.$

Hidroklorid: Op.: 158-159 °C.

Analízis:  $C_{27}H_{34}N_2O_5Cl_2 \cdot 2H_2O$  /573,5/

Számított: N: 4,83%, Cl: 12,36%

Talált: N: 5,10%, Cl: 12,09%

IR szinkép /18./: 2. táblázat.

2,3,11,12-Tetrametoxi-9,18-/oxo-metano/-5,9,9a,14,15,17,18,-  
18a-oktahidro-6H,8H-izo-kinolin-1',2'-6,5//1,5/-diazocino/2,1-a/-  
izo-kinolin /LXXXI/.

a./ 3,50 g /9 mmól/ 1,5-bisz-/dietyl-amino/-3-pentanont  
/LXXXb/ /109/ etanol és 3 ml víz elegyében feloldottunk és  
2N nátrium-hidroxid-oldattal lúgosítottuk. A kivált csapadé-  
kot leszűrtük, majd 2,90 g /15 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihid-  
ro-izo-kinolin 10 ml etanolos oldatát hozzáadva az oldatot  
3 napon át szobahőmérsékleten állni hagytunk. A kristályos  
anyagot leszivattuk, kevés etanollal mostuk és etanol-benzol  
/2:1/ elegyből átkristályosítottuk. Súly: 2,05 g /58,8%/,  
op.: 213-214 C°.

Analizis:  $C_{27}H_{32}N_2O_5$  /464,54/

Számított: C: 69,80%, H: 6,94%, N: 6,03%

Talált: C: 69,80%, H: 6,89%, N: 6,16%

UV szinkép:

$\lambda_{\text{max}}$  Etanol = 285 nm /log  $\epsilon$  = 3,83/

$\lambda_{\text{max}}$  5% HCl = 232 nm /log  $\epsilon$  = 4,12/, 281 nm /log  $\epsilon$  = 3,82/,

$\lambda_{\text{max}}$  5% HCl /10 percig 70 C°-on tartva/ = 306 nm /log  $\epsilon$  4,20/,  
357 nm /log  $\epsilon$  4,16/.

IR szinkép /19./:

$\nu_{\text{max}}$  KBr = 1721 cm<sup>-1</sup>/CO/, 2760 cm<sup>-1</sup>/C-H, Bohlmann/.

NMR szinkép: 2H 3,60  $\tau$ , 2H 3,70  $\tau$  /a metoxicsoportokhoz orto-  
helyzetű aromás/, 12H 6,27  $\tau$  /CH<sub>3</sub>O/, 1H 5,84  $\tau$   
/anellációs protonok/.



Hidroklorid: Vizből kristályosítva 150-152 C°-on olvadó,  
fehér anyag.

Analízis:  $C_{27}H_{34}N_2O_5Cl_2 \cdot 2H_2O$  /573,50/

Számított: C: 56,54%, H: 6,66%, N: 4,81%

Talált: C: 56,28%, H: 6,68%, N: 4,85%

IR szinkép /20./: 2. táblázat.

b./ 0,85 g /4,4 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint és 1,13 g /4,4 mmól/ 1-metil-4-piperidon meto-jodidot /110/ 15 ml etanol-viz /4:1/ elegyben 4 órán át vízfürdőn melegítettünk. Lehűlés után a kivált anyagot leszivattuk, vízzel és 5%-os nátriumkarbonát-oldattal mostuk, majd metanol-benzol /4:1/ elegyből átkristályosítottuk. 0,62 g /60,7%/, 213 C°-on olvadó, fehér anyagot nyertünk, amely az a./ pontban leírt módon kapott termékkel op.-depressziót nem adott.

6./ A 2-OKO-BENZO/a/KINOLIZIDIN-SZÁRMAZÉKOK ACETÁL-, 111.  
HIDRÁTKÉPZÉSI KÉSZSÉGÉNEK VIZSGÁLATA.

9,10-Dimetoxi-2,2-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /LXXXIVa/ és hidrokloridja.

8,30 g /32 mmól/ 9,10-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /LXXII/ /32/ 15 ml etanollal készült oldatába 5 percen át, hűtés nélkül száraz sósavgázt vezettünk. Az oldat lehűlése után a kivált anyagot leszivattuk, etanollal mostuk és etanolból kristályosítottuk. Termelés: 8,07 g /68,5%/, op.: 174 °C.

Analízis:  $C_{19}H_{30}NO_4Cl$  /371,89/

Számított: C: 61,35%, H: 8,14%, N: 3,76%, Cl: 9,53%

Talált: C: 61,08%, H: 8,23%, N: 4,03%, Cl: 9,62%

UV szinkép:

$\lambda_{H_2O}^{max} = 280 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,60/, 224 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,96/.$

IR szinkép: 2. táblázat.

Bázis felszabadítása:

5,00 g fenti hidrokloridot 25 ml vízben oldottunk és az oldatot 20 ml 5%-os szódavízzel lúgosítottuk. A kivált anyagot leszivattuk és 5 ml etanolból kristályosítottuk. Termelés: 3,92 g /87,5%/, op.: 97-98 °C.

Analízis:  $C_{19}H_{29}NO_4$  /333,43/

Számított: C: 68,43%, H: 8,76%, N: 4,20%

Talált: C: 68,34%, H: 8,60%, N: 4,18%

UV szinkép:

$\lambda_{Etanol}^{max} = 285 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,59/.$



IR szinkép: 2. táblázat.

$$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} = 2770 \text{ cm}^{-1} / \text{C-H, Bohlmann} /.$$

9,10-Dimetoxi-2,2-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/-kinolizin meto-jodid /LXXXVa/.

2,00 g /5,9 mmól/ 9,10-dimetoxi-2,2-dietoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizint /LXXXIVA/ és 2 ml metil-jodidot 20 ml absz. acetonban 0,5 órán át vízfürdön melegítettünk. Az oldat lehülése után a kivált kristályokat leszivattuk, acetonnal mostuk és 25 ml acetonból kristályosítottuk. Termelés: 2,41 g /84,3%/ , op.: 149-150 °°.

Analízis:  $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{J}$  /477,38/

Számított: C: 50,52%, H: 6,75%, N: 2,93%, J: 26,58%

Talált: C: 50,26%, H: 6,83%, N: 3,01%, J: 26,78%

IR szinkép: 2. táblázat.

9,10-Dimetoxi-2,2-dihidroxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin meto-jodid /LXXXVb/.

1,05 g /4 mmól/ LXXII bázist és 1 ml metil-jodidot 10 ml acetonnal készült oldatban 10 percen át vízfürdön melegítettünk, majd szobahőmérsékleten 1 órán át állni hagytuk. A kivált kristályokat leszivattuk és aceton-víz /2:1/ elegyből kristályosítottuk. Termelés: 1,45 g /89,5%/ , op.: 176 °°.

Analízis:  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{J} \cdot \text{H}_2\text{O}$  /421,27/

Számított: C: 45,61%, H: 5,74%, N: 3,32%, J: 30,12%

Talált: C: 45,87%, H: 5,70%, N: 3,31%, J: 30,40%

IR szinkép: 2. táblázat.

1-/Etoxi-karbonil-metil/-2-/β-cián-etil/-6,7-dimetoxi-  
1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin /LXXXVI/.

60,00 g /215 mmól/ 1-/etoxi-karbonil-metil/-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolint /10/ 110 ml frissen desztillált akrilsavnitrillel 16 órán át forraltunk. Az oldat lehülése után 100 ml absz. étert adtunk és az elegyet 120 ml 3N sósavval kiráztuk. A sósavas extraktumot cc. ammóniumhidroxiddal meglúgosítottuk és a kivált - először olajos, majd lassan szilárduló - terméket leszivattuk. Termelés: 69,50 g /97,3%/ , op.: 83-84 °C. Absz. éterből átkristályosítva 86 °C-on olvad.

Analízis:  $C_{18}H_{24}N_2O_4$  /332,39/

Számított: C: 65,04%, H: 7,28%, N: 8,43%

Talált: C: 64,89%, H: 7,36%, N: 8,29%

IR szinkép:

$\gamma_{\text{KBr max}} = 1725 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 2250 \text{ cm}^{-1}/\text{CN}/.$

9,10-Dimetoxi-2-oxo-3-cián-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /LXXXVIIa/.

a./ 2,30 g /100 mmól/ nátriumot 40 ml absz. etanolban feloldottunk és az oldatot, nitrogén atmoszféra alatt, vákuumban bepároltuk. 27,00 g /81 mmól/ 1-/etoxi-karbonil-metil/-2-/β-cián-etil/-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-izo-kinolin /LXXXVI/ 600 ml absz. benzolos oldatát adtuk és az elegyet desztilláltuk. 100 ml benzol ledesztillálása után 1 órán át vízfürdőn melegítettük, majd lehűtés után 300 ml vízzel és 300 ml 3N nátrium-hidroxiddal kiráztuk.



Az egyesített vizes és nátrium-hidroxidos extraktumot széndioxid-dal telítettük, majd a kivált anyagot leszivattuk.

Termelés: 7,02 g /30,3%/, op.: 158-159 C°. Acetonból átkristályosítva a fehér anyag 160 C°-on olvad.

Analízis:  $C_{16}H_{18}N_2O_3$  /286,32/

Számított: C: 67,11%, H: 6,34%, N: 9,78%

Talált: C: 66,94%, H: 6,30%, N: 9,66%

UV szinkép:

$\lambda_{\text{Etanol max}} = 226 \text{ nm} / \text{váll}, \log \epsilon = 4,01/, 271 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,81/$

IR szinkép /21./: 3. táblázat.

$\nu_{\text{KBr max}} = 1720 \text{ cm}^{-1} / \text{CO}/, 2250 \text{ cm}^{-1} / \text{CN}/$

Hidroklorid: Op.: 209-210 C°.

Analízis:  $C_{16}H_{19}N_2O_3Cl$  /322,79/

Számított: C: 59,53%, H: 5,93%, N: 8,68%, Cl: 10,98%

Talált: C: 59,48%, H: 5,86%, N: 8,73%, Cl: 11,21%

UV szinkép:

$\lambda_{\text{H}_2\text{O max}} = 229 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,94/, 266 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,81/.$

IR szinkép /22./: 3. táblázat.

$\nu_{\text{KBr max}} = 1650 \text{ cm}^{-1} / \text{C=C}/, 2210 \text{ cm}^{-1} / \text{CN}/.$

b./ Keverővel és hűtővel ellátott lombikban, száraz nitrogén atmoszféra alatt, 1,40 g nátriumot 30 ml gondosan vízmentesített dimetil-szulfoxidban keverés közben oldottunk. A kivált csapadékot /nátriumhidroxid/ nitrogén alatt leszivattuk, majd az oldat nátrium-tartalmát kivett mintából készített vizes oldat 0,1 N sósav-oldattal történő titrálásával meghatároztuk. Az egyes kísérletekben kapott oldat nátrium-tartalma 0,03-0,045 g/ml között változott.

1,00 g /3 mmól/ 1-/etoxi-karbonil-metil/-2-/β-cián-etil/-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-ize-kinolint /LXXXV/ 3 ml, a fentiek szerint készült dimsyl-nátrium oldattal /0,031 g nátrium/ ml, 4 mmól/ nitrogén alatt, 3 órán át 100 C°-on melegítettünk. Lehűlés után az oldatot 10 ml vízre öntöttük és 5%-os ecetsav-oldattal semlegesítettük. A kivált csapadékot leszivattuk és vízzel mostuk. 0,69 g /80,3%/, 156-157 C°-on olvadó anyagot nyertünk, amely az a./ pont alatt leírt módon kapott vegyülettel op.-depressziót nem adott.

9,10-Dimetoxi-2-hidroxi-3-cián-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /LXXXIXa/.

1,00 g /3,5 mmól/ 9,10-dimetoxi-2-oxo-3-cián-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizint /LXXXVIIa/ és 0,25 g /6,6 mmól/ nátrium-bór-hidridet 30 ml etanolban szobahőmérsékleten 6 órán át kevertettünk. 2,5 ml 3N sósavat adtunk hozzá és 20 perc állás után az oldószert vákuumban ledesztilláltuk. A visszamaradt anyagot 10 ml vízben feloldottuk, 1N nátrium-hidroxiddal meglúgosítottuk és kétszer, összesen 30 ml benzollal kiráztuk. A benzolos extraktumot szárítás után bepároltuk és a maradékot 4 ml etanolból átkristályosítottuk. 0,66 g /65,6%/, 176-178 C°-on olvadó fehér, kristályos anyagot kaptunk.

Analízis:  $C_{16}H_{20}N_2O_3$  /288,34/

Számított: C: 66,64%, H: 6,99%, N: 9,72%

Talált: C: 66,38%, H: 7,24%, N: 9,97%



Hidroklorid: Op.: 185-186 C°.

Analízis:  $C_{16}H_{21}N_2O_3Cl$  /324,81/

Számított: C: 59,16%, H: 6,51%, Cl: 10,91%

Talált: C: 58,89%, H: 6,79%, Cl: 10,94%.

9,10-Dimetoxi-2-acetoxi-3-cián-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /LXXXIXb/.

0,90 g /3,1 mmól/ LXXXIXa bázist feloldottunk 8 ml ecetsavanhidrid és 8 ml piridin elegyében, majd 1 napi állás után az oldatot vákuumban bepároltuk. A visszamaradt olajos terméket 15 ml absz. éterral eldörzsöltük, szűrtük és 8 ml etanolból átkristályosítottuk. 0,78 g /64,4%/ , 178-179 C°-on olvadó LXXXIXb ecetsavas sót kaptunk.

Analízis:  $C_{20}H_{26}N_2O_6$  /390,42/

Számított: C: 61,52%, H: 6,71%, N: 7,18%

Talált: C: 61,53%, H: 6,67%, N: 7,42%

Hidroklorid: 96%-os etanolból kristályosítva 253 C°-on olvadó fehér anyag.

Analízis:  $C_{18}H_{23}N_2O_4Cl$  /366,84/

Számított: C: 58,90%, H: 6,32%, N: 7,63%, Cl: 9,66%

Talált: C: 59,14%, H: 6,31%, N: 7,54%, Cl: 9,75%

9,10-Dimetoxi-2-oxo-3- $\beta$ -cián-etil/-3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin /XCII/.

14,40 g /50 mmól/ 9,10-dimetoxi-2-oxo-3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizint /XC/ /32/ és 15 ml piperidint 100 ml absz. benzolban, észterező feltét alkalmazása

mellett, 26 órán át vízfürdőről forraltunk és az észterező feltétben összegyűlt folyadékot kétóránként eltávolítottuk. Az oldatot nitrogén atmoszféra alatt vákuumban bepároltuk, a visszamaradt olajos anyagot 30 ml absz. dimetil-formamidban feloldottuk és 3,50 g /66 mmól/ akrilsavnitril hozzáadása után 3 órán át forraltuk. 24 órai állás után vákuumban az oldószer nagyrészt ledesztilláltuk, majd a maradékot 20 ml vízzel és 3 ml ecetsavval 1 órán át vízfürdőről melegítettük. Lehűtés után az oldatot 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal lúgosítottuk, a kivált olajat elválasztottuk, desztillált vízzel átmostuk és 15 ml etanolban feloldottuk. Az oldatot 2 napon át jégszekrényben állni hagytuk, a kivált csapadékot leszivattuk, kevés alkohollal mostuk és 30 ml alkohol-benzol /4:1/ elegyből átkristályosítottuk. 6,25 g /36,5%/, 155-156 °C-on olvadó, fehér kristályos anyagot nyertünk.

Analízis:  $C_{20}H_{26}N_2O_3$  /342,42/

Számított: C: 70,15%, H: 7,65%, N: 8,18%

Talált: C: 69,92%, H: 7,65%, N: 8,30%

UV szinkép:

$\lambda_{\text{Etanol max}} = 280 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,62/$

$\lambda_{\text{5% HCl max}} = 280 \text{ nm} / \log \epsilon = 3,62/$

IR szinkép: 4. táblázat.

$\nu_{\text{KBr max}} = 2245 \text{ cm}^{-1}/\text{CN}/, 1705 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/, 2760 \text{ cm}^{-1}/\text{C-H},$   
Bohlmann-s./.

Hidroklorid: Vízből kristályosítva 145-147 °C-on olvadó, fehér kristályos anyag.



Analízis:  $C_{20}H_{27}N_2O_3Cl$  /378,90/

Számított: N: 7,39%, Cl: 9,36%

Talált: N: 7,44%, Cl: 9,54%

IR szinkép: 4. táblázat.

$\nu_{\text{KBr max}} = 2245 \text{ cm}^{-1}/\text{CN}/, 1720 \text{ cm}^{-1}/\text{CO}/.$

9,10-Dimetoxi-2-oxo-4,4-dimetil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-  
-11bH-benzo/a/kinolizin /XCIII, 4,4-dimetil/.

10,00 g /52 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint és 9,81 g /100 mmól/ mezitil-oxidot 20 ml etanolban 8 órán át vízfürdön melegítettünk. Lehűlés után a kivált anyagot leszivattuk, kevés metanollal mostuk és metanolból átkristályosítottuk. 7,85 g /52,2%/ , 144 °C-on olvadó /irod. 145 °C, /32//, fehér kristályos anyagot nyertünk.

Hidroklorid: Vizből kristályosítva 183 °C-on olvadó, fehér kristályos anyag.

Analízis:  $C_{17}H_{24}NO_3Cl \cdot 2H_2O$  /361,85/

Számított: C: 56,42%, H: 7,78%, N: 3,86%, Cl: 9,79%

Talált: C: 56,70%, H: 7,94%, N: 3,90%, Cl: 9,73%

IR szinkép: 4. táblázat.

9,10-Dimetoxi-1- $\alpha$ -furfuril/-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahidro-  
-11bH-benzo/a/kinolizin /XCIII, 1- $\alpha$ -furfuril/.

1,40 g /7 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint és 2,70 g /8 mmól/ 1-dietil-amino-5- $\alpha$ -furfuril/-3-pentanon meto-jodidot /105/ 10 ml etanolban 1 órán át vízfürdön melegítettünk. Lehűlés után a kivált csapadékot leszivattuk,

etanollal és 5%-os nátrium-karbonát-oldattal mostuk, majd 8 ml metanolból átkristályosítottuk. 1,87 g /78,2%/, 117-118 °C-on olvadó, fehér kristályos anyagot nyertünk.

Analízis:  $C_{20}H_{23}NO_4$  /341,39/

Számított: C: 70,36%, H: 6,79%, N: 4,10%

Talált: C: 70,27%, H: 6,82%, N: 4,32%

IR szinkép: 4. táblázat.

$\nu_{\text{KBr max}} = 2755 \text{ cm}^{-1}/\text{C-H, Bohlmann-s/}$ .

NMR szinkép: 3H 6,14 $\tau$ , 3H 6,12 $\tau$ /CH<sub>3</sub>O/, 1H 6,38 $\tau$ /C<sub>1</sub>-H/,  
2H 3,32 $\tau$ /metoxi-csoportokhoz orto-helyzetű protonok/, 1H 2,72 $\tau$ , 1H 3,80 $\tau$ , 1H 4,15 $\tau$ /furán-váz/.

Hidroklorid: Vízből kristályosítva 195 °C-on olvadó, fehér anyag.

Analízis:  $C_{20}H_{24}NO_4Cl$  /377,86/

Számított: N: 3,70%, Cl: 9,09%

Talált: N: 3,64%, Cl: 8,89%

9,10-Dimetoxi-2-oxo-1,3-propano-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/s/kinolizin /XCIII, 1,3-propano/.

2,00 g /10 mmól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolint és 2,84 g /10 mmól/ 2-/dietyl-amino/-ciklohexanon meto-jodidot /112/ 10 ml etanolben 1 órán át vízfürdőn melegítettünk. Az oldatot jégszekrényben éjszakán át állni hagytuk, a kivált csapadékot leszivattuk, alkohollal és 5%-os nátrium-karbonát oldattal mostuk, majd 10 ml etanolból átkristályosítottuk. 1,60 g /53,1%/, 141-142 °C-on olvadó, fehér kristályos anyagot kaptunk.



Analízis:  $C_{18}H_{23}NO_3$  /301,37/

Számított: C: 71,73%, H: 7,69%, N: 4,69%

Talált: C: 71,70%, H: 7,92%, N: 4,73%

UV szinkép:

$\lambda$  Etanol  
max = 280 nm /log  $\epsilon$  = 3,60/.

$\lambda$  1N HCl  
max = 280 nm /log  $\epsilon$  = 3,60/, 10 percig 70 °C-ra fel-  
melegítve; 307 nm /log  $\epsilon$  = 3,85/, 362 nm /log  $\epsilon$  =  
= 3,83/.

IR szinkép: 4. táblázat.

$\nu$  KBr  
max = 2760  $cm^{-1}$ , 2785  $cm^{-1}$ /C-H, Bohlmann-s/.

Hidroklorid: Metanolból kristályosítva 151-152 °C-on olvadó,  
fehér kristályos anyag.

9,10-Dimetoxi-2-oxo-3-fenil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-  
-benzo/a/kinolizin hidroklorid /XCIII, 3-fenil/.

Vizből kristályosítva 173 °C-on olvadó fehér anyag.

Analízis:  $C_{21}H_{24}NO_3 \cdot 2H_2O$  /396,90/

Számított: C: 63,54%, H: 7,11%, N: 3,53%, Cl: 8,93%

Talált: C: 63,27%, H: 6,92%, N: 3,54%, Cl: 8,88%

IR szinkép: 4. táblázat.

9,10-Dimetoxi-2-oxo-3-/p-metoxi-benzilidén/-1,2,3,4,6,7-hexa-  
hidro-11bH-benzo/a/kinolizin /XCIII, 3-/p-metoxi-benzilidén/.

1,00 g /3,8 mmól/ 9,10-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexa-  
hidro-11bH-benzo/a/kinolizint /LXXII/, 1,00 g /7 mmól/ p-me-  
toxi-benzaldehidet és 2 ml 1N nátrium-hidroxidot 20 ml eta-  
nolban 5 percen át vízfürdőn melegítettünk. Az oldatot jég-  
szekrényben állni hagytuk, majd a kivált csapadékot leszi-

vattuk és kevés etanollal mostuk. Etanclos átkristályosítás után 0,96 g /66,6%/, 204-205 °C-on olvadó, fehér kristályos terméket kaptunk.

Analízis:  $C_{23}H_{25}NO_4$  /379,44/

Számított: C: 72,80%, H: 6,64%, N: 3,69%

Talált: C: 72,52%, H: 6,58%, N: 3,42%

IR szinkép /23/: 4. táblázat.

ν  $\begin{matrix} KBr \\ max \end{matrix}$  = 1605  $cm^{-1}$ /C=C/, 2750  $cm^{-1}$ , 2760  $cm^{-1}$ /C-H, Bohlmann/.

Hidroklorid: Vízből kristályosítva 245 °C-on olvadó fehér anyag.

Analízis:  $C_{23}H_{26}NO_4Cl$  /415,91/

Számított: N: 3,37%, Cl: 8,52%

Talált: N: 3,64%, Cl: 8,37%.



### ÖSSZEFOGLALÁS.

Munkámat összefoglalva, a következő megállapításokra jutottam:

1./ A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin /XXIV/ és metil-vinil-keton /XXXIIa/ bázis hozzáátét nélkül megvalósított reakciójában - a várttól eltérően - nem benzo/a/kinolizin - származék, hanem bonyolult felépítésű termék képződik. A vegyület szerkezetét /XXXVI/ a fizikai vizsgálatokon túl, redukív lebontással és a lebontási termékek szintézisével igazoltam.

2./ A XXXVI vegyületet eredményező reakciót 1,4-dipoláris cikloaddíciós folyamatként értelmezhetjük; első lépésben, a metil-vinil-ketonnak a dihidro-izo-kinolin nitrogénjén történő elektrofil addíciójával, a XXXVIII, 1,4-dipólus jellegű közbenső termék keletkezik, amely még egy molekula dihidro-izo-kinolint, mint dipolarofil rendszert addícionálva, 1,4-dipoláris cikloaddíciós reakcióban diaza-benzo/c/krizén-származékká alakul.

3./ Elsőként észleltem 1,4-dipólus jellegű közbenső termék képződését, ill. 1,4-dipoláris cikloaddíciós folyamatot  $\alpha, \beta$ -telitetlen-keton komponens részvételével.

4./ A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin reakcióját megvizsgáltam a vinil-részen helyettesítőt tartalmazó metil-vinil-keton származékokkal, benzilidén-aceton származékokkal és benzilidén-aceton homológokkal: a reakciókban benzo/a/kinolizin-származékok keletkeztek.

alakulására bázis katalizált deprotonálási folyamattal.

10./ A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izo-kinolin nitro-olefinekkel és nitro-paraffinokból levezethető Mannich-bázisokkal bázisos közegben 1,4-dipoláris cikloaddíciós terméket, míg nitro-olefinekkel savanyú közegben 3,4-dihidro-izo-kinolinium sókat ad.

11./ Az alkil-amino-metil helyettesítőt tartalmazó  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok /LXXIVa,b/, ill. két bázisos csoportot tartalmazó Mannich-bázisok /LXXXa,b/ két molekula 3,4-dihidro-izo-kinolin származékkal reagáltak és bonyolult felépítésű policiklusokhoz /LXXVII, LXXXI/ vezettek. Ezek szerkezetét fizikai vizsgálatokkal, lebontással és szintézissel igazoltam.

12./ Vizsgáltam a LXXVII vegyületet eredményező reakció mechanizmusát, a vegyület sav hatására történő érdekes átalakulását LXXVIII szerkezetű immóniumsóvá és az immóniumsó viselkedését lúggal szemben.

13./ Megfigyeltem, hogy több 2-oxo-benzo/a/kinolizin származék savanyú oldatban könnyen képez hidrátot vagy acetált és a hidrátok több esetben nagyon állandó vegyületek voltak.

14./ A 2-oxo-benzo/a/kinolizin származékok infravörös szinképének vizsgálata során megfigyeltem, hogy ezek sósavas sójában a karbonilcsoport vegyértékrezgési sávja jelentősen, több esetben 20-25 hullámszámmal, a magasabb hullámszámok irányába tolódik el a bázisokhoz viszonyítva. Megállapítottam, hogy a frekvenciakülönbség összefüggésben van



a molekula 4-piperidon váz részén lévő helyettesítők elektronikus hatásával és helyzetével, ill. nincs frekvencia-különbség akkor, ha a karbonilcsoport konjugatív kölcsönhatásban van.

15./ Az infravörös vizsgálatokhoz néhány új modell molekulát is szintetizálnom kellett. E szintézisek közül újszerűsége miatt a LXXXVI nitril-észter dimetilszulfoxidban oldott nátriummal kiváltott Dieckmann-típusú gyűrűzárását és a XCII, a benzo/a/kinolizin gyűrű 3-as számú helyzetében kétszeresen helyettesített vegyület enamin alkilezéssel történő előállítását említem meg.

IRODALOM.

- 1./ J. Gadamer: Ar. 243, 12 /1905/.
- 2./ J. Gadamer: Ar. 246, 89 /1908/.
- 3./ R.C. Elderfield: Heterocyclic Compounds IV. 231-233  
/New-York, 1952/.
- 4./ C.K. Ingold: Structure and Mechanism in Organic Chemistry  
576-580 /London, 1953/.
- 5./ R.H.F. Manske, H.L. Holmes: The Alkaloids IV. 78, 170, 173,  
254-260 /New-York, 1954/.
- 6./ W. Roser: Ann. 249, 168 /1888/.
- 7./ D. Beke: <sup>Advances in</sup> Heterocyclic Chemistry /e. by A.R. Katritzky  
/I. 167-188. /New-York and London, 1963/.
- 8./ Beke D.: Vizsgálatok a heterogyűrűs pseudobázisos aminos-  
karbinolok kémiája területén. Doktori érte-  
kezés /Budapest, 1960/.
- 9./ D. Beke, Cs. Szántay: A. 640, 127 /1961/.
- 10./ J.H. Chapman, P.G. Holton, A.G. Ritchie, T. Walker, G.B. Webb,  
K.D.R. Whiting: J. Chem. Soc. 1962, 2471.
- 11./ D. Beke, L. Tőke: Chem. Ber. 95, 2122 /1962/; Magy. Kém.  
Polyóirat, 68, 419 /1962/.
- 12./ Tőke L.: Imidazo/2,1-a/izokinolin és pirimido/2,1-a/izo-  
kinolin-származékok előállítása. Műszaki dok-  
tori értekezés. /Budapest, 1961. márc. 1./
- 13./ Szántay Cs.: Az ipekakuana-alkaloidok szerkezete és szinté-  
zise, I-II. M.T.A. Kém. Tud. Oszt. Közleményei,  
23, 109-137, 191-219. /1965/.
- 14./ M.M. Janot: The Ipecac Alkaloids, "The Alkaloids" /e.by  
R.H.F. Manske and H.L. Holmes/ III. 363 /New  
York, 1953/.
- 15./ Cs. Szántay, L. Tőke, P. Kolonits: Tetrahedron Letters 1963,  
247.
- 16./ E. Jucker: Angew. Chem. 75, 524 /1963/.
- 17./ O. Diels, J. Harms: Ann. 525, 73 /1936/.
- 18./ R. Huisgen, K. Herbig: Ann. 688, 98 /1965/.
- 19./ A. Brossi, H. Lindler, M. Walter, O. Schnider: Helv. Chim.  
Acta 41, 119 /1958/.
- 20./ A. Brossi, L.H. Chopard-dit-Jean, J. Würsch, O. Schnider:  
Helv. Chim. Acta 43, 583 /1960/.
- 21./ A. Brossi, L.H. Chopard-dit-Jean, O. Schnider: Helv. Chim.  
Acta 41, 1793 /1958/.
- 22./ A. Brossi, M. Baumann, L.H. Chopard-dit-Jean, J. Würsch,  
O. Schnider: Helv. Chim. Acta 42, 772 /1959/.



- 23./ A. Brossi, M. Baumann, O. Schnider: *Helv. Chim. Acta* 42, 1515 /1959/.
- 24./ H.T. Openshaw, N. Whittaker: *J. Chem. Soc.* 1963, 1461.
- 25./ Cs. Szántay, L. Töke: *Tetrahedron Letters* 1963, 1323.
- 26./ Cs. Szántay, L. Töke, P. Kolonits: *J. Org. Chem.* 31, 1447 /1966/.
- 27./ H.T. Openshaw, N. Whittaker: *J. Chem. Soc.* 1963, 1449.
- 28./ H. Hellmann, G. Opitz:  $\alpha$ -Amino-alkylierung. 257 /Weinheim, 1960/.
- 29./ T. Okuda: *J. pharmac. Soc. Japan* 76, 1 /1956/.
- 30./ C. Schöpf, J. Thesing: *Angew. Chem.* 63, 377 /1951/.
- 31./ K. Lénárd, P. Bite: *Acta Chim. Hung.* 38, 57 /1963/.
- 32./ D. Beke, Cs. Szántay: *Chem. Ber.* 95, 2132 /1962/; *Magy. Kém. Folyóirat* 68, 426 /1962/.
- 33./ Cs. Szántay, J. Renály: *Chem. Ber.* 98, 557 /1965/; *Magy. Kém. Folyóirat* 70, 478 /1964/.
- 34./ E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.I. Angyal, G.A. Morrison: *Conformational Analysis* 251-255 /New York, London, Sydney, 1965/.
- 35./ A.R. Battersby, R. Binks, G.C. Davidson: *J. Chem. Soc.* 1959, 2704.
- 36./ N.J. Leonard, A.S. Hay, R.W. Falmer, V.W. Gash: *J. Amer. Chem. Soc.* 77, 439 /1955/.
- 37./ N.J. Leonard, D.F. Morrow: *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 371 /1958/.
- 38./ F. Bohlmann: *Angew. Chem.* 69, 641 /1957/.
- 39./ F. Bohlmann: *Chem. Ber.* 91, 2157 /1958/.
- 40./ E. Wenkert, D.K. Roychandhuri: *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 6417 /1956/.
- 41./ T.M. Moynahan, K. Schofield, R.A.Y. Jones, A.R. Katritzky: *J. Chem. Soc.* 1962, 2637.
- 42./ A.R. Battersby, R. Binks, G.C. Davidson: *J. Chem. Soc.* 1959, 2704.
- 43./ W.E. Rosen: *Tetrahedron Letters* 1961, 481.
- 44./ C.-Y. Chen, R.J.W. Le Fevre: *Tetrahedron Letters* 1965, 1611.
- 45./ M. Shamma, J.M. Richey: *J. Amer. Chem. Soc.* 85, 2507 /1963/.
- 46./ N. Terashima: *Chem. and Pharm. Bull. /Japan/* 6, 517 /1960/.
- 47./ C.D. Johnson, R.A.Y. Jones, A.R. Katritzky, T.M. Moynahan: *J. Chem. Soc.* 1965, 6797.
- 48./ M.-M. Janot, R. Goutarel, E.W. Warnhoff, A. Le Hir: *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1961, 637.



- 49./ M. Uskokovic, H. Bruderer, G. von Planta, T. Williams, A. Brossi: J. Amer. Chem. Soc. 86, 3364 /1964/.
- 50./ H. Bruderer, M. Baumann, M. Uskokovic, A. Brossi: Helv. Chim. Acta 47, 1852 /1964/.
- 51./ J. Gootjes, W.Th. Nauta: Rec. trav. chim. 80, 1222 /1961/.
- 52./ J. Gootjes, W.Th. Nauta: Rec. trav. chim. 84, 1183 /1965/, 1427 /1965/.
- 53./ J. Gootjes, A.M. De Ross, W.Th. Nauta: Rec. trav. chim. 85, 491 /1966/.
- 54./ Y. Ban, O. Yonemitsu, M. Terashima: Chem. and Pharm. Bull. /Japan/ 8, 183 /1960/.
- 55./ Y. Ban, O. Yonemitsu, M. Terashima: Chem. and Pharm. Bull. /Japan/ 8, 194 /1960/.
- 56./ L. Láng: Absorption Spectra in the Ultraviolet and Visible Region V. kötet /Budapest, New York, 1964/.
- 57./ J.G. Lombardino, W.M. Mc Lamore: U.S. Pat. 3. 055.894 /1962. szept./
- 58./ J.R. Trotter: U.S. Pat. 3,053.845 /1962, szept./
- 59./ E. Jucker: Angew. Chem. 75, 532 /1963/.
- 60./ E. Schmitz: Chem. Ber. 91, 1495 /1958/.
- 61./ R. Huisgen: Angew. Chem. 75, 604, 742 /1963/. Angew. Chem. internat. Edit. 2, 565 /1963/.
- R. Huisgen, R. Grashey, P. Laur, H. Leitermann: Angew. Chem. 72, 416 /1960/.
- 62./ C. Harries, G.H. Müller: Chem. Ber. 35, 966 /1902/.
- 63./ J. Marshall: J. Chem. Soc. 1925, 2187.
- 64./ Heinz Becker: Einführung in die Elektronentheorie organisch-chemischer Reaktionen. 266 /Berlin, 1964/.
- 65./ J.A. Pople, W.G. Schneider, H.J. Bernstein: High-resolution Nuclear Magnetic Resonance 180, 251, 424, 428 /New York, Toronto, London 1959/.
- 66./ R.M. Silverstein, G.C. Bassler: Spectrometric Identification of Organic Compounds 102 /New York, London, Sydney, 1964/.
- 67./ E.A. Braude, C.J. Simmens: J. Chem. Soc. 1955, 3766.
- 68./ O. Wintersteiner, M. Moore: J. Amer. Chem. Soc. 78, 6193 /1956/.
- 69./ K. Noack, R.N. Jones: Can. J. Chem. 39, 2225 /1961/.
- 70./ K. Nakanishi: Infrared Absorption Spectroscopy 165 /San Francisco, Tokyo, 1964/.
- 71./ D. Izsák, R.J.W. Le Fèvre: J. Chem. Soc. 1966/B, 251.



- 72./ P. Brookes, J. Walker: J. Chem. Soc. 1957, 3173.  
73./ N.W. Bolyard: J. Amer. Chem. Soc. 52, 1030 /1930/.  
74./ G.M. Knettel, S.M. McElvain: J. Amer. Chem. Soc. 53,  
2692 /1931/.  
75./ H.M.E. Cardwell: J. Chem. Soc. 1950, 1059.  
76./ H.M.E. Cardwell, F.J. Mc Quillin: J. Chem. Soc. 1949, 708.  
77./ H.O. House, P.P. Wickham, H.C. Müller: J. Amer. Chem. Soc.  
84, 3139 /1962/.  
78./ R. Jacquier, M. Mousseron, M. Simone Boyer: <sup>Bull. Soc. Chim. Fr.</sup> V23, 1653 /1956/.  
79./ G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz,  
R. Towell: J. Amer. Chem. Soc. 85, 207 /1963/.  
80./ M.E. Kuehne: J. Amer. Chem. Soc. 81, 5400 /1959/.  
81./ M.E. Kuehne: J. Amer. Chem. Soc. 84, 838 /1962/.  
82./ J. Szmuszkowicz: Advances in Organic Chemistry: Methods  
and Results. IV. /New York, London/.  
83./ W.R. Williamson: Tetrahedron 3, 314 /1958/.  
84./ G. Singerman, S. Danishefsky: Tetrahedron Letters 1964,  
2249.  
85./ F. Johnson, A. Whitehead: Tetrahedron Letters 1964, 3825.  
86./ S. Danishefsky, M. Feldman: Tetrahedron Letters 1965, 1131.  
87./ M. Rajsner, E. Adlerova: Coll. Czech. Chem. Commun. 28,  
1031 /1963/.  
88./ C.R. Noller, V. Baliah: J. Amer. Chem. Soc. 70, 3853 /1948/.  
89./ E.A. Mailey, A.R. Day: J. org. Chemistry 22, 1061 /1957/.  
90./ Cs. Szántay, L. Tóke, Gy. Kalaus: Nem publikált munka.  
91./ D.A. Shirley: Preparation of Organic Intermediates, 206  
/New York, 1951/.  
92./ H.J. Hagemeyer: J. Amer. Chem. Soc. 71, 1119 /1949/.  
93./ E.C. Spaeth, T.A. Geissmann, T.L. Jacobs: J. org. Chemistry  
11, 399 /1946/.  
94./ C. Mannich, W. Hof: Arch. Pharm. 265, 589 /1927/.  
95./ R. Forsyth, C.I. Kelly, F.L. Pyman: J. Chem. Soc. 127, 1666.  
96./ A. Baeyer, V. Williger: Chem. Ber. 35, 1191 /1902/.  
97./ J.H. Burckhalter, S.H. Johnson: J. Amer. Chem. Soc. 73,  
4335 /1951/.  
98./ A. Kaufmann, R. Radesevic: Chem. Ber. 49, 677 /1916/.  
99./ A. Baeyer, F. Drensen: Chem. Ber. 15, 2856 /1882/.  
100./ Organic Syntheses, Coll. Vol 1. 278 /New York, 1932/.

- 101./ F.F. Blicke, J.H. Burchhalter: J. Amer. Chem. Soc. 64,  
451 /1942/.
- 102./ C. Mannich, B. Reichert: Arch. Pharm. 271, 116 /1933/.
- 103./ C. Mannich, M. Schütz: Arch. Pharm. 265, 684 /1927/.
- 104./ H.B. Nisbet: J. Chem. Soc. 1938, 1237.
- 105./ H.B. Nisbet, C.G. Gray: J. Chem. Soc. 1933, 839.
- 106./ A.T. Blomquist, T.H. Shelley: J. Amer. Chem. Soc. 70,  
147 /1948/.
- 107./ H.R. Snyder, F.X. Werber: J. Amer. Chem. Soc. 72, 2964  
/1950/.
- 108./ P.A. Barrett, K.A. Chamber: J. Chem. Soc. 1958, 338.
- 109./ H.M.E. Cardwell: J. Chem. Soc. 1950, 1056.
- 110./ S.M. Mc Elvain: J. Amer. Chem. Soc. 46, 1721 /1924/.
- 111./ C. Mannich, P. Hönig: Arch. Pharm. 265, 598 /1927/.
- 112./ E. Pyman: J. Chem. Soc. 95, 1619



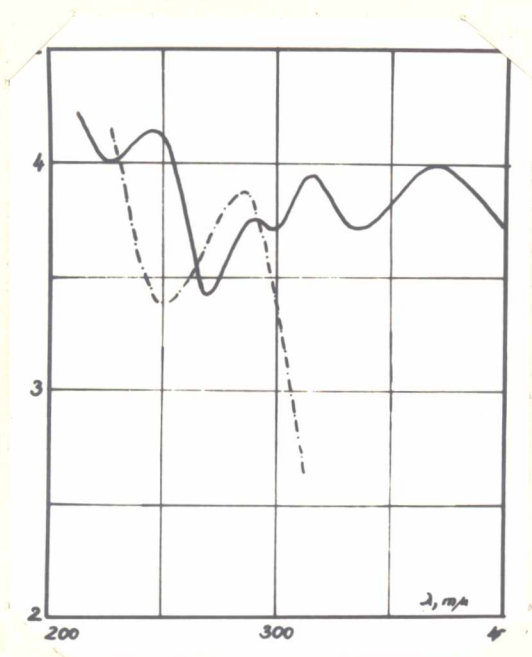
Köszönettel tartozom Dr. Szántay Csaba tud. főmunkatársnak, aki a disszertáció készítése során mindvégig figyelemmel kísérte munkámat és úgy az elméleti, mint a preparatív problémák megoldásában értékes segítséget nyújtott.

A mikroanalízisek elvégzéséért dr. Balogh Iászlóné tud. munkatársnak, Viszt Józsefné és Zauer Károlyné laboránsoknak, az infravörös szinképek felvételéért és azok kiértékelésében nyújtott segítségért dr. Sohár Pál vegyészmérnöknek mondok köszönetet.

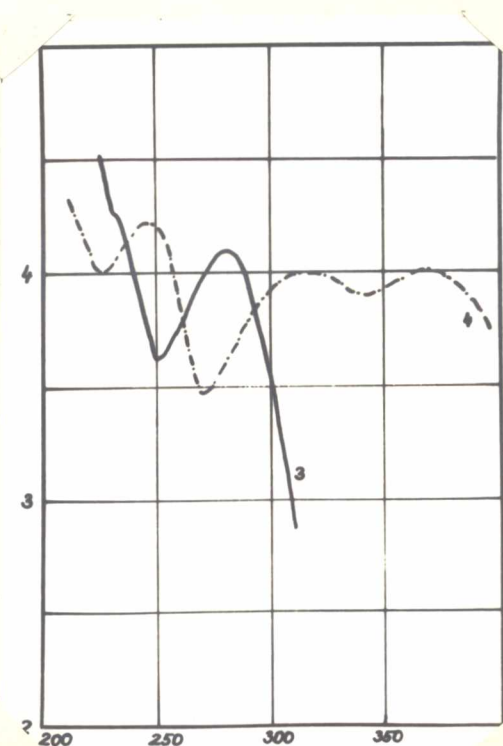
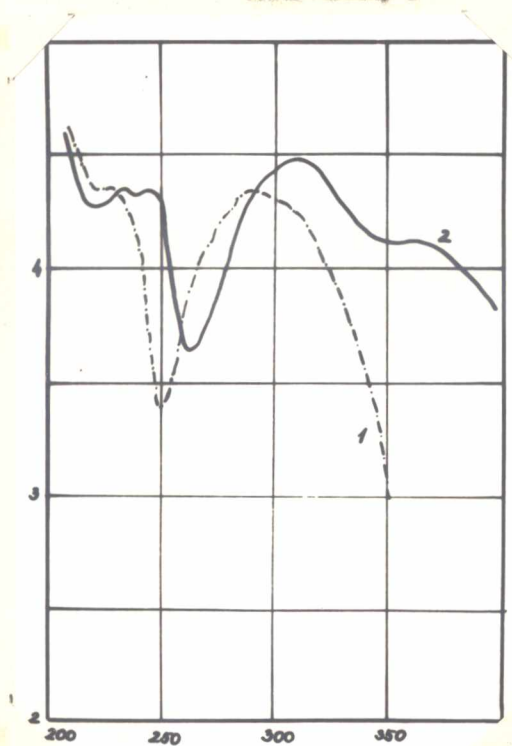
Köszönettel tartozom Dr. Lempert Károly tanszékvezető egyetemi tanárnak, dr. Tőke László adjunktusnak, valamint a tanszék valamennyi oktatójának és kutatójának, akik munkámat bírálataikkal és észrevételeikkel segítették.

Végül köszönetemet fejezem ki a Magyar Tudományos Akadémiának munkám támogatásáért.

FÜGGELÉK

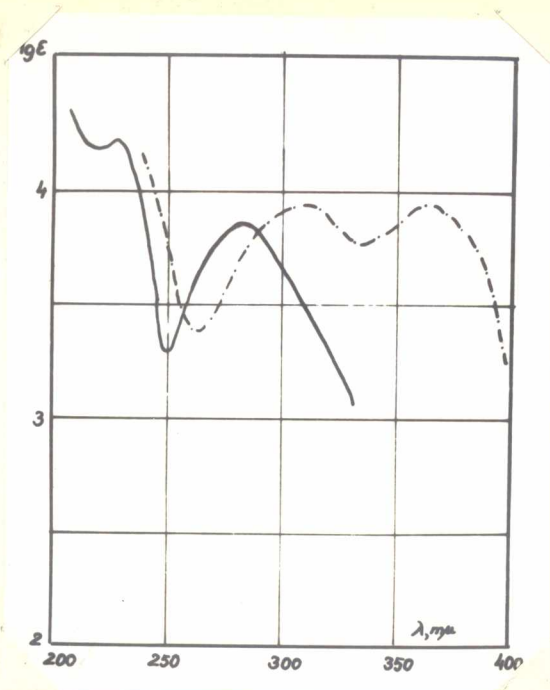


1. Szinkép /-----: KXXVI, etanolban, ———: KXXVI, 0,5%-os HCl-ban/.

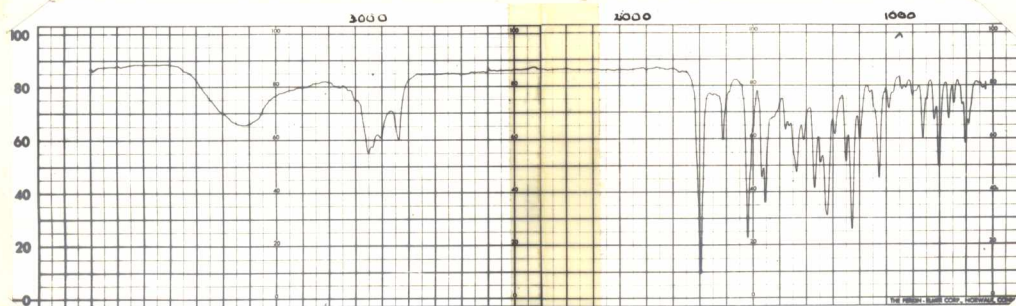


2. Szinkép /1.: LIa, etanolban. 2.: LIa, 1N HCl-ban.  
3.: LXII, etanolban. 4.: LXII, 1N HCl-ban/.

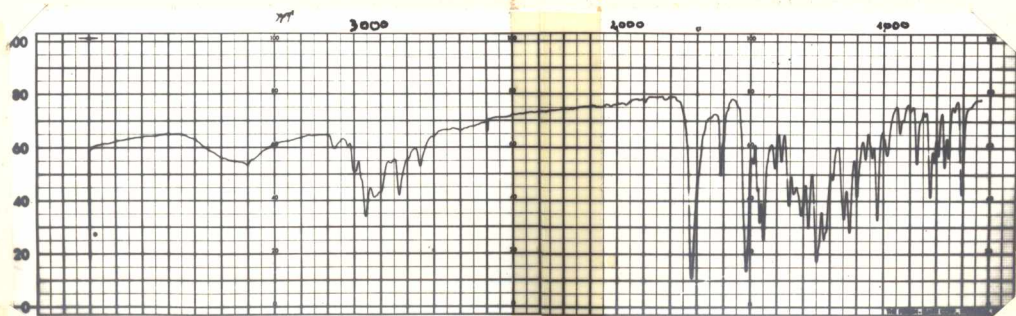




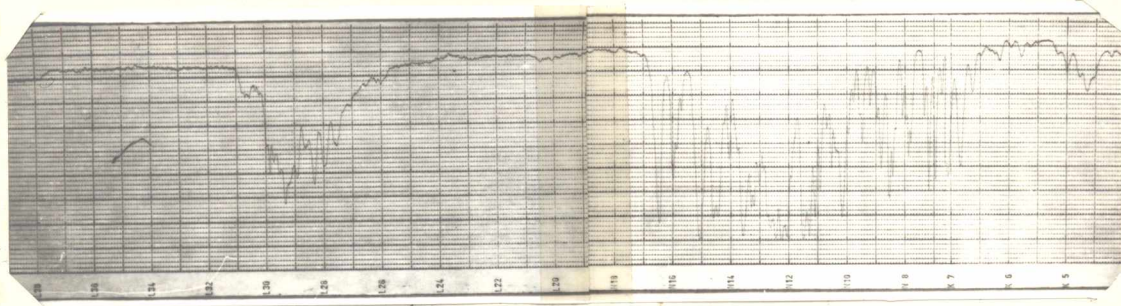
3. Szinkép /—: LXXVIIa, etanolban, -+---: LXXVIIa, 1% HCl-ban/.



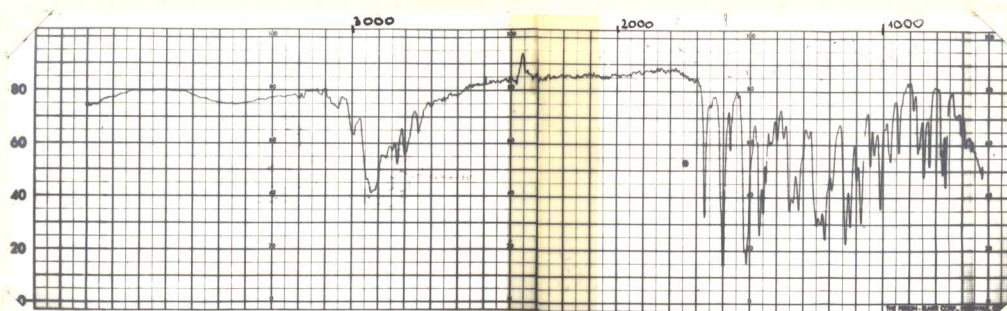
4. Szinkép /XLVIIa/.



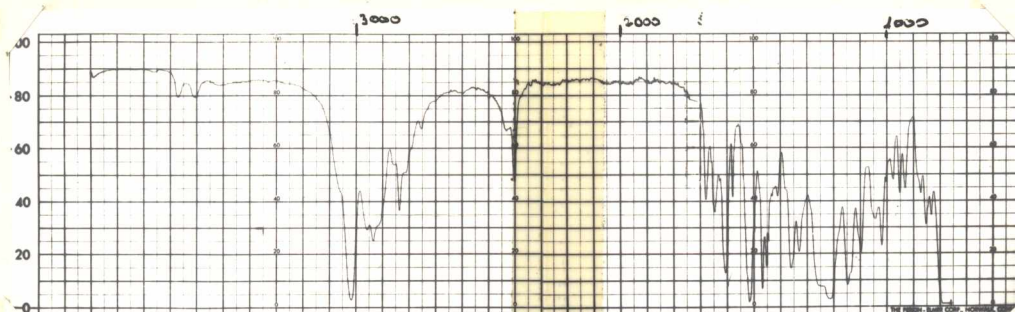
5. Szinkép /XLVIIb/.



6. Szinkép /LI/.

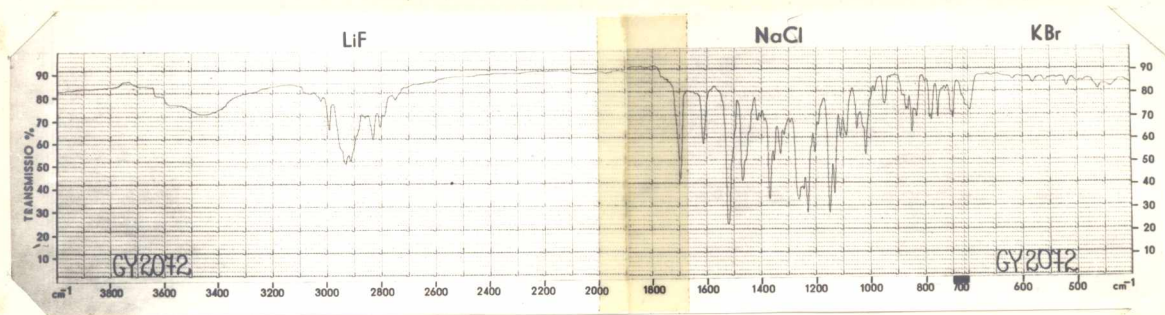


7. Szinkép /LIVa/.

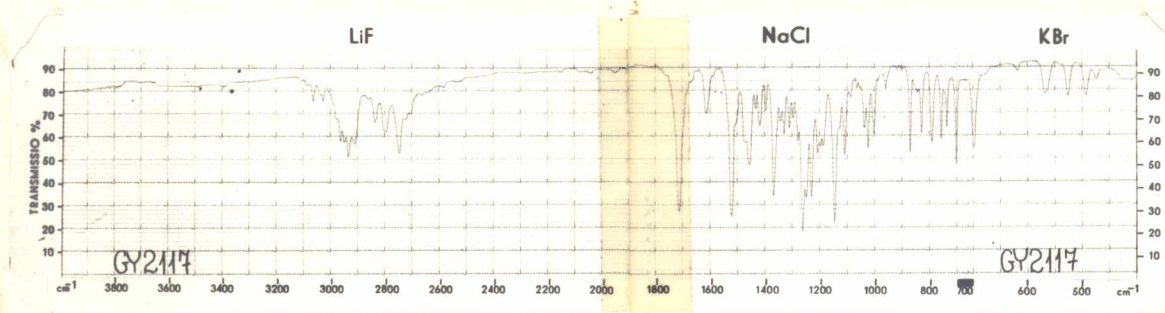


8. Szinkép /LIVa  $\text{CHCl}_3$ -ban/.

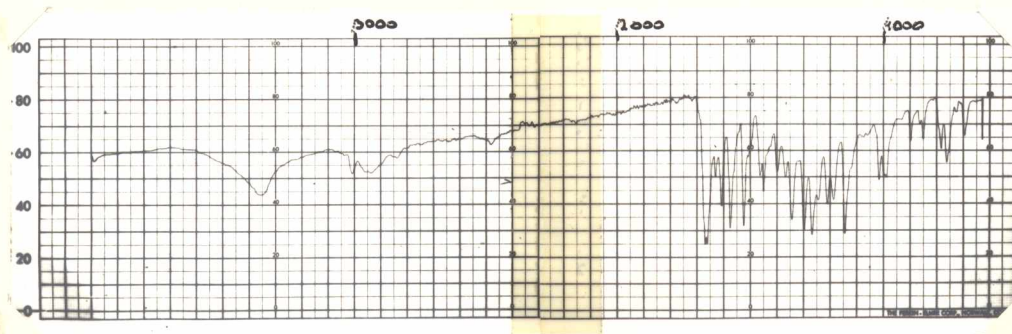




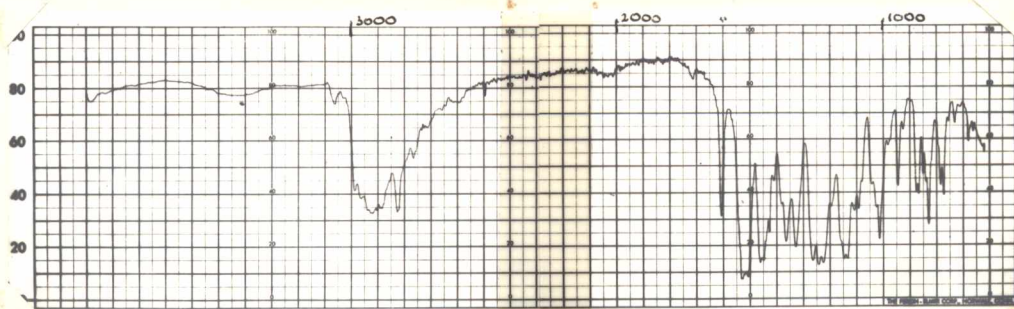
9. Szinkép /LXI/.



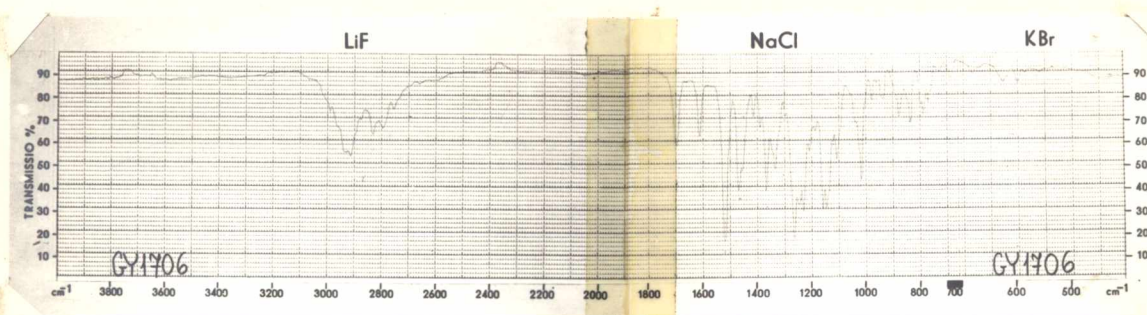
10. Szinkép /LXII/.



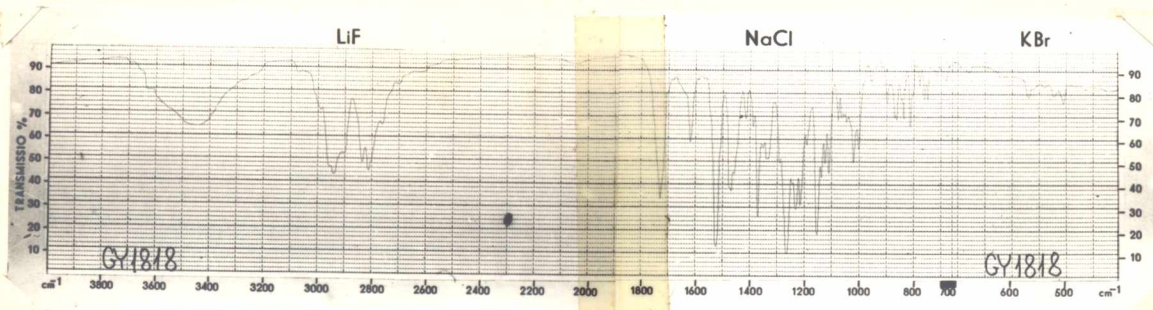
11. Szinkép /LXV/.



12. Szinkóp /LXIXb/.

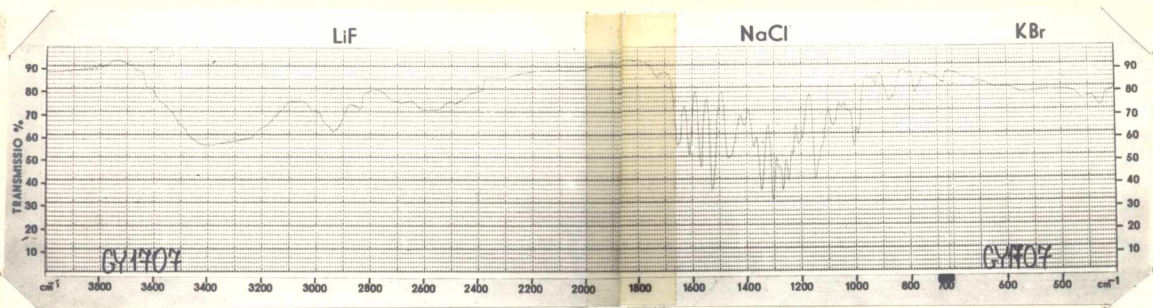


13. Szinkóp /LXXVIIa/.

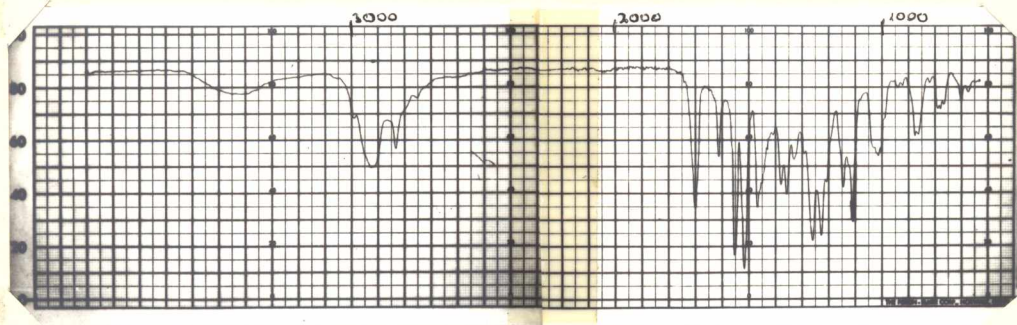


14. Szinkóp /LXXVIIb/.

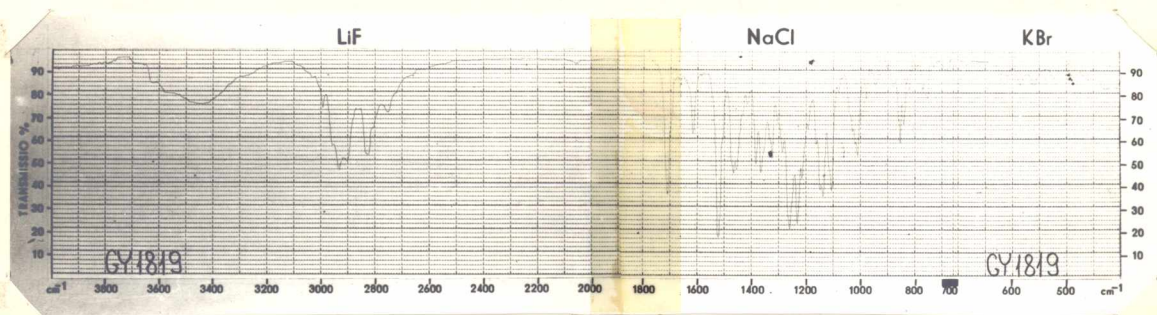




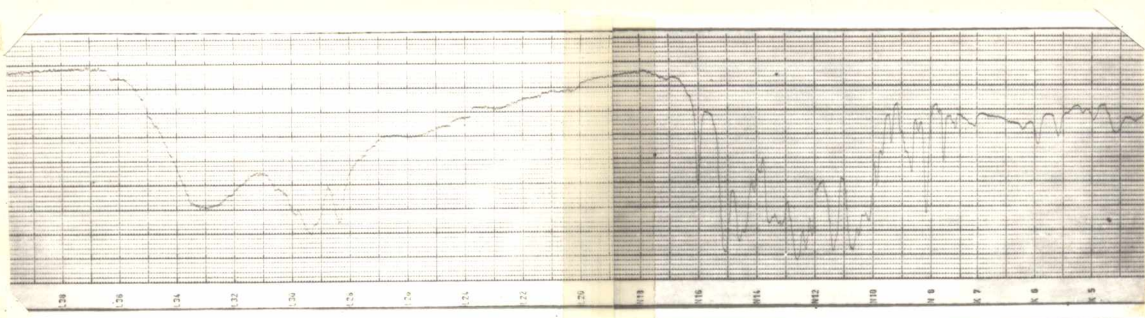
15. Szinkép /LXXVIIIb/.



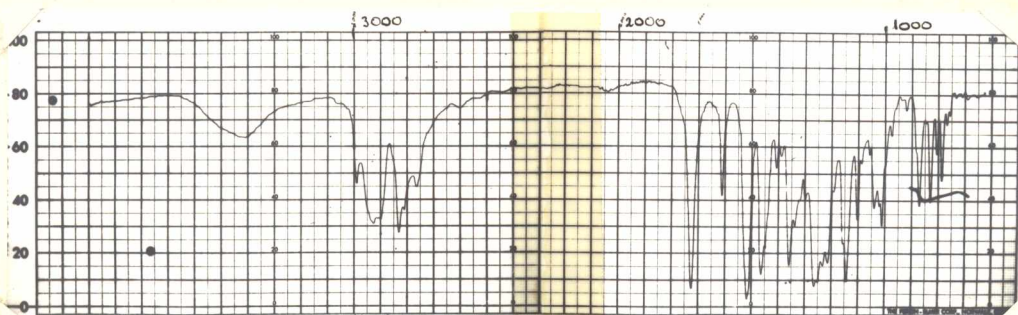
16. Szinkép /LXXIXb/.



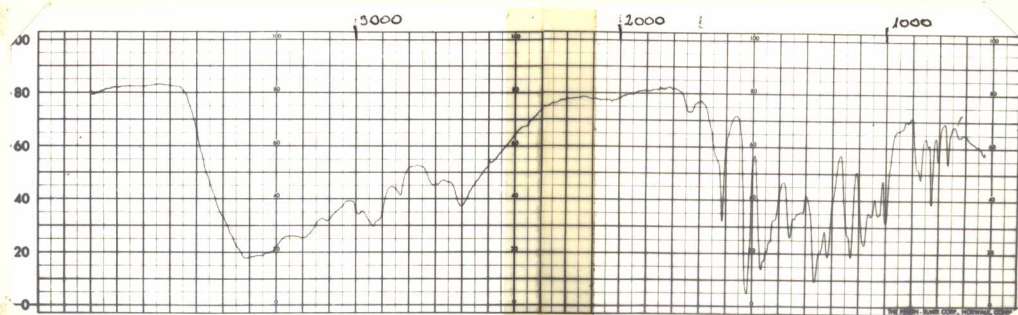
17. Szinkép /LXXIXc/.



18. Szinkép /LXXVIIb.HCl/.

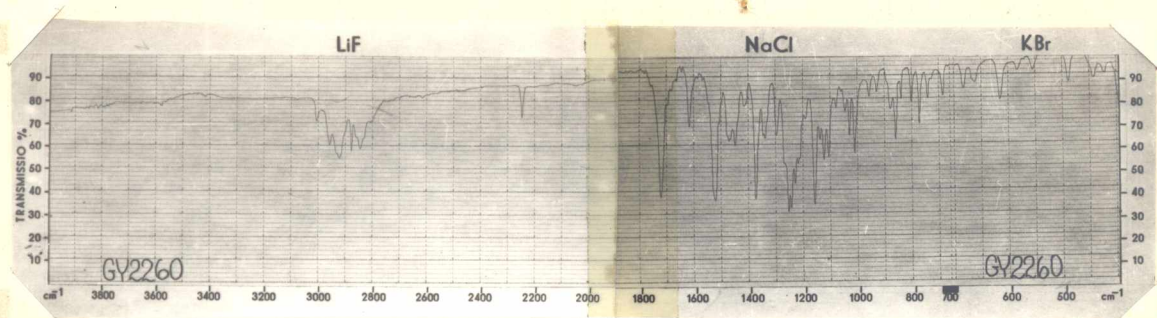


19. Szinkép /LXXXI/.

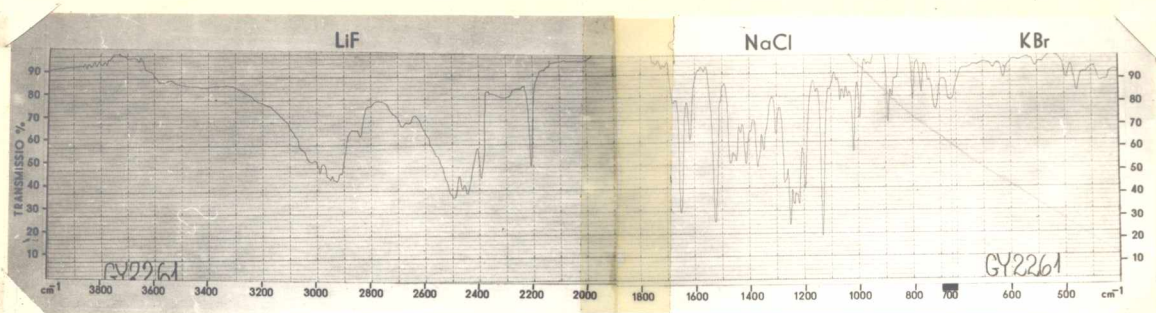


20. Szinkép /LXXXI.HCl/.

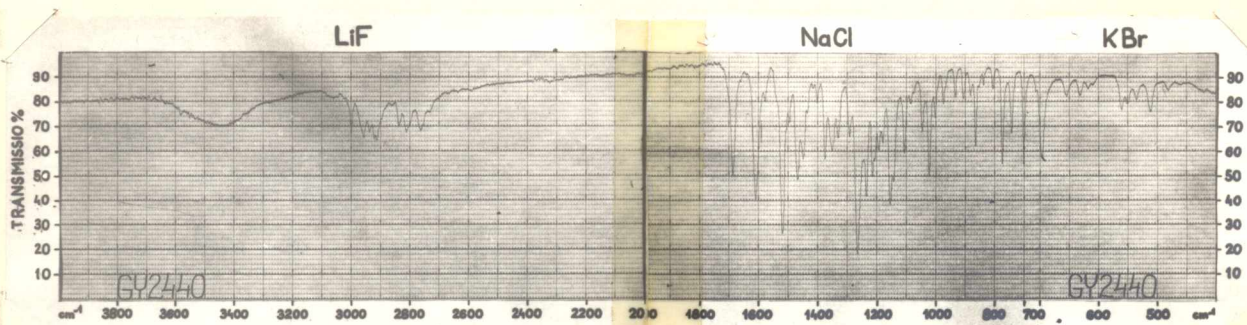




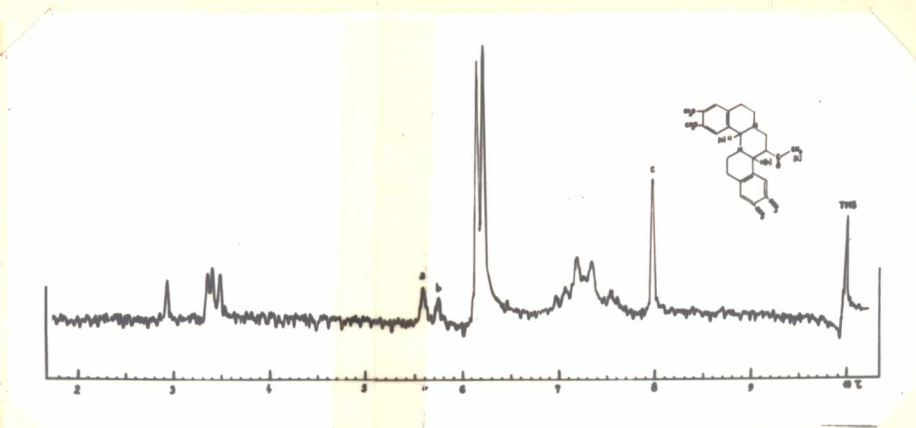
21. Szinkép /LXXXVIIa/.



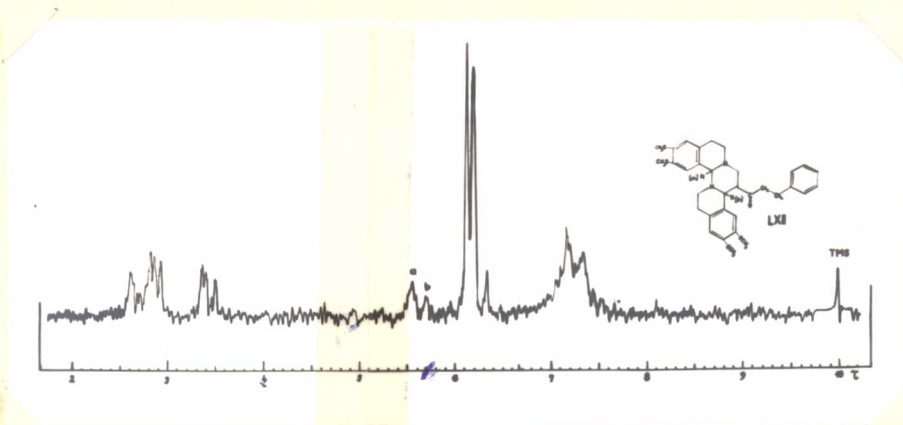
22. Szinkép /LXXXVIIa.HCl/.



23. Szinkép /XCIII, 3-benzilidén/.



24. Szinkóp /XXXVI/.



25. Szinkóp /LXII/.